



Universidade de Aveiro Departamento de Química
2014

Gustavo Adolfo Lopes **4-Quinolonas: Novos Métodos de Síntese e**
Ferreira da Silva **Transformação em Acridonas**



**Gustavo Adolfo Lopes
Ferreira da Silva**

**4-Quinolonas: Novos Métodos de Síntese e
Transformação em Acridonas**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química (especialidade em Química Orgânica e Produtos Naturais), realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Doutora Vera Lúcia Marques da Silva, Investigadora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

“Procurei a minha instrução mais que o dinheiro, preferi a ciência ao ouro fino porque as pérolas e tudo quanto há de apetecível não se lhe pode comparar.”

Prov. 8: 10-11

O júri

Presidente

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Vera Lúcia Marques da Silva

investigadora auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Ana Margarida Gomes da Silva

investigadora auxiliar do Departamento de Química e Bioquímica da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Manuel Soares da Silva, meu orientador científico, expresso a minha gratidão pelo apoio prestimoso e disponibilidade demonstrada ao longo da realização deste trabalho.

À Doutora Vera Lúcia Marques da Silva, minha orientadora científica, agradeço a disponibilidade, pelo interesse e pela transmissão de conhecimentos constantemente concedidos durante a realização deste trabalho.

Às minhas amigas, Filipa Silva, Joana Ferreira, Raquel Seixas e Raquel Soengas, expresso a minha gratidão por todo o apoio, boa disposição e incentivo, bem como a amizade que sempre me demonstraram.

Aos restantes colegas de laboratório agradeço o acolhimento no grupo de investigação, partilha de conhecimentos e a simpatia concedida ao longo deste período de convivência.

Ao Dr. Hilário Tavares e Dr.a Cristina Barros expresso a minha gratidão pelo contributo prestimoso prestado na obtenção de espetros de RMN e de massa, respectivamente.

Por fim, e não em último lugar, agradeço aos meus pais e à Sofia Santos e ao Rodrigo Pereira, por toda a paciência e incentivo transmitidos, no sentido da concretização deste trabalho.

Palavras-chave

Quinolin-4(1*H*)-onas, Acridin-9(10*H*)-onas, *orto*-Benzoquinodimetanos, Cicloadição, Desidrogenação, Fotociclização.

Resumo

A presente dissertação é constituída por quatro capítulos, organizados em introdução geral, discussão do trabalho desenvolvido na síntese de quinolin-4(1*H*)-onas e acridonas, caracterização estrutural dos novos compostos sintetizados e parte experimental.

No primeiro capítulo desta dissertação é apresentada uma breve revisão bibliográfica de quinolin-4(1*H*)-onas e acridonas, abrangendo a respectiva nomenclatura, ocorrência natural e métodos de síntese.

O segundo capítulo engloba estudos da reactividade de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas como dienófilos com *o*-benzoquinodimetanos, gerados *in situ* a partir da extrusão quelotrópica do dióxido de enxofre de 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos. Estes estudos conduziram à obtenção de novas 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e análogos não substituídos no átomo de azoto N₁ da quinolin-4(1*H*)-ona. Em seguida foram estudadas as reações de desidrogenação e fotociclização dos compostos obtidos anteriormente, com vista à obtenção de novas 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas, análogos não substituídos em N₁ e de novas acridonas. No segundo capítulo também é abordada a síntese dos compostos precursores, as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas, as (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas e os 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos.

No terceiro capítulo é discutida a caracterização estrutural das novas quinolin-4(1*H*)-onas e acridona sintetizadas, com estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear 1D (¹H e ¹³C) e 2D (homo- e heteronuclear).

O quarto capítulo inclui toda a parte experimental, contendo os procedimentos otimizados para a síntese e purificação destes compostos, e a caracterização estrutural dos novos compostos sintetizados.

Keywords

Quinolin-4(1*H*)-ones, Acridin-9(10*H*)-ones, *ortho*-Benzoquinodimethanes, Cycloaddition, Dehydrogenation, Photocyclization.

Abstract

This dissertation is divided into four chapters, organized into general introduction, discussion of the work developed in the synthesis of quinolin-4(1*H*)-ones and acridones, structural characterization of the novel synthesised compounds and experimental part.

In the first chapter of this dissertation a brief bibliographic review of quinolin-4(1*H*)-ones and acridones, aiming at their nomenclature, natural occurrence and synthetic methods is presented.

The second chapter includes reactivity studies of (*E*)-2-styrylquinolin-4(1*H*)-ones and (*E*)-*N*-(2-acetylphenyl)-3-arylacrylamides as dienophiles with *o*-benzoquinodimethanes, generated *in situ* via chelotropic extrusion of sulphur dioxide of 1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophenes 2,2-dioxides. These studies aimed at the obtention of novel 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-1-methylquinolin-4(1*H*)-ones and non-substituted N₁ analogues in the quinolin-4(1*H*)-one nitrogen atom. The following steps included dehydrogenation and photocyclization reactions of the previously obtained compounds aiming at the obtention of novel 2-(3-arylnaphthalen-2-yl)-1-methylquinolin-4(1*H*)-ones, non-substituted analogues and acridones. In the second chapter the synthesis of the precursors, (*E*)-*N*-(2-acetylphenyl)-3-arylacrylamides, (*E*)-2-styrylquinolin-4(1*H*)-ones and 1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophenes 2,2-dioxides is also included. In the third chapter the structural characterization of novel synthesised quinolin-4(1*H*)-ones and acridone is discussed, based on nuclear magnetic resonance spectroscopy 1D (¹H and ¹³C) and 2D (homo- and heteronuclear) studies. The fourth chapter includes all the experimental part, containing the optimized procedures for the synthesis and purification of these compounds, and the structural characterization of the novel synthesized compounds.

Abreviaturas

Nesta dissertação foram utilizadas abreviaturas e siglas anglo-saxónicas para designação de vírus, alguns reagentes e métodos de identificação estrutural. As restantes referem-se apenas a simples abreviaturas dos termos utilizados ao longo do texto.

δ	Desvio químico, em ppm
1D	Monodimensional
2D	Bidimensional
ACN	Acetonitrilo
ADN	Ácido desoxiribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BVDV	<i>Bovine diarrhea virus</i>
cat.	Concentração catalítica
CI₅₀	Concentração inibitória para 50% da população
CMB	Concentração mínima bactericida
CMI	Concentração mínima inibitória
conc.	Concentrado
d	Dupleto
DCC	<i>N,N</i> -Diciclo-hexilcarbodiimida
1,2-DCE	1,2-Dicloroetano
dd	Duplo dupleto
Ddd	Duplo dupleto de dupletos
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DENV	<i>Dengue virus</i>
DL₅₀	Dose letal para 50% da população
dt	Duplo tripleto
DMA	Dimetilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilssulfóxido
EI	Impacto electrónico (<i>Electron impact</i>)
EM	Espetrometria de massa
ESI	Ionização por <i>electrospray</i> (<i>Electrospray ionization</i>)
EMAR	Espetrometria de massa de alta resolução
equiv	Equivalente molar
HCMV	<i>Human cytomegalovirus</i>
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HMBC	Correlação quântica heteronuclear múltipla (<i>Heteronuclear multiple bond coherence</i>)
HSQC	Correlação quântica heteronuclear simples (<i>Heteronuclear multiple quantum coherence</i>)
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
J	Constante de acoplamento, em Hz
JUNV	<i>Junin arenavirus</i>
LUMO	<i>Highest unoccupied molecular orbital</i>
m	Multipeto
M⁺	lão molecular
(M+H)⁺	lão molecular protonado
MS	Espetrometria de massa (<i>Mass spectrometry</i>)
m/z	Razão massa/carga
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
o-	orto-
p.f.	Ponto de fusão
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfónico

RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear do carbono
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear do próton
s	Singuleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
1,2,4-TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano

Índice geral

Abreviaturas	xv
--------------------	----

Capítulo 1: Introdução geral

1.1 Preâmbulo	3
1.2 Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	5
1.2.1 Nomenclatura	5
1.2.2 Ocorrência na natureza.....	6
1.2.3 Atividade biológica	9
1.2.4 Mecanismo de ação.....	13
1.2.5 Outras aplicações	14
1.2.6 Métodos de síntese de quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	15
1.3 Acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	22
1.3.1 Nomenclatura	22
1.3.2 Ocorrência na natureza.....	23
1.3.3 Atividade biológica	25
1.3.3.2 Atividade antitumoral.....	26
1.3.4 Outras aplicações	27
1.3.5 Métodos de síntese de acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	27
1.4 Objetivos do trabalho	34
1.5 Bibliografia	37

Capítulo 2: Síntese de quinolin-4(1*H*)-onas e acridonas

2.1 Preâmbulo	53
2.2 Reações de Diels-Alder	54
2.2.1 Considerações mecanísticas	54
2.2.2 Catálise das reações de Diels-Alder	55
2.2.3 Aplicação de <i>o</i> -benzoquinodimetanos em reações de Diels-Alder	56
2.3 Síntese de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas	57
2.3.1 Metodologias descritas	57
2.3.2 Metodologia adotada	59
2.4 Síntese de (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	60
2.4.1 Metodologias descritas	60

2.4.2 Metodologia adotada	61
2.5 Síntese de 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofenos.....	63
2.5.1 Metodologia descrita	63
2.5.2 Metodologia adotada	63
2.6 Síntese de 2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	69
2.6.1 Metodologia descrita	69
2.6.2 Metodologia adotada	70
2.7 Síntese de 2-(3-arilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	74
2.7.1 Metodologias descritas	74
2.7.2 Metodologias adotadas.....	75
2.8 Síntese de <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas	78
2.8.2 Metodologias adotadas.....	79
2.9 Síntese de 2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 2-(3-arilnaftalen-2-il)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	82
2.9.1 Metodologia descrita	82
2.9.2 Metodologia adotada	82
2.10 Síntese da 15-metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15 <i>H</i>)-ona	83
2.10.1 Metodologias descritas	83
2.10.2 Metodologia adotada	84
2.11 Bibliografia.....	86

Capítulo 3: Caracterização estrutural de quinolin-4(1*H*)-onas e acridonas

3.1 Preâmbulo	91
3.2 2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 2-(3-arilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	92
3.2.1 Nomenclatura	92
3.3 15-Metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15 <i>H</i>)-ona	107
3.3.1 Nomenclatura	107
3.3.2 Caracterização estrutural da 15-metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15 <i>H</i>)-ona	107
3.4 <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas e <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arilnaftalen-2-carboxamidas	110
3.4.1 Nomenclatura	110
3.4.2 Caracterização estrutural de <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas e <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arilnaftalen-2-carboxamidas	111

3.5 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1H)-ona e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1H)-ona.....	114
3.6 Bibliografia	116

Capítulo 4: Parte experimental

4.1 Preâmbulo	119
4.2 Reagentes e equipamentos utilizados.....	119
4.3 Síntese de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas	121
4.4 Síntese de (<i>E</i>)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1H)-onas.....	121
4.5 Síntese de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofenos	122
4.6 Síntese de 2,2 dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofenos	122
4.6.1 Método 1	122
4.6.2 Método 2.....	123
4.7 Síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metil-quinolin-4(1H)-onas.....	124
4.8 Síntese de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1H)-onas	127
4.9 Síntese da 15-metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15H)-ona	129
4.9.1 Método 1	129
4.9.2 Método 2.....	130
4.10 Síntese da <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida e da <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida	131
4.11 Síntese de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1H)-onas e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1H)-onas.....	133
4.11.1 Método 1	133
4.11.2 Método 2.....	133
4.12 Conclusões e perspectivas futuras	135
4.13 Bibliografia	136

Capítulo 1

Introdução geral

1.1	Preâmbulo	3
1.2	Quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	5
1.2.1	Nomenclatura	5
1.2.2	Ocorrência na natureza.....	6
1.2.3	Atividade biológica	9
1.2.4	Mecanismo de ação	13
1.2.5	Outras aplicações.....	14
1.2.6	Métodos de síntese de quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	15
1.3	Acridin-9(10 <i>H</i>)-onas	22
1.3.1	Nomenclatura	22
1.3.2	Ocorrência na natureza.....	23
1.3.3	Atividade biológica	25
1.3.4	Outras aplicações.....	27
1.3.5	Métodos de síntese de acridin-9(10 <i>H</i>)-onas.....	27
1.4	Objetivos do trabalho	34
1.5	Bibliografia.....	37

1.1 Preâmbulo

Este capítulo aborda a síntese, transformações químicas e atividade biológica de heterociclos azotados do tipo quinolin-4(1*H*)-onas e acridin-9(10*H*)-onas.

Estes compostos são alcalóides biossintetizados quase exclusivamente por plantas da família *Rutaceae*, a partir do ácido antranílico (*via* acetato/malonato), e por isso não são heterociclos muito frequentes na Natureza.^[1-4] À semelhança da generalidade dos alcalóides, metabolitos secundários isolados em organismos vivos, as quinolin-4(1*H*)-onas e as acridin-9(10*H*)-onas são compostos dotados de importantes atividades farmacológicas.^[5,6]

Os alcalóides quinolínicos e acridínicos, encontrados na Natureza, apresentam um largo espectro de atividade biológica, que abrange as atividades antimicrobiana, antitumoral, antiprotozoária, antiplaquetária, inseticida e moluscicida.^[7] As quinolin-4(1*H*)-onas e as acridin-9(10*H*)-onas atuam como inibidores catalíticos de enzimas essenciais para o funcionamento celular, o que explica parcialmente o largo espectro de atividade biológica atribuído a estes compostos. O mecanismo de ação mais conhecido, comum às quinolin-4(1*H*)-onas e acridin-9(10*H*)-onas, é a inibição das topoisomerases (tipo II), de origens bacteriana^[8,9] e eucariota.^[10,11] Estes compostos também intervêm na cadeia respiratória de elétrons, ao nível mitocondrial, inibindo as funções da ubiquinona.^[12]

Para além disso, são compostos particularmente interessantes porque interagem diretamente com o ácido desoxirribonucleico (ADN), por ligação covalente às cadeias polinucleotídicas e/ou atuando como agentes intercaladores.^[13-16] As propriedades fotofísicas destes compostos,^[17,18] aliadas à sua afinidade com os ácidos nucleicos^[19,20] justificam a sua aplicação como *DNA-targeting agents* e *DNA-labeling agents*.

O interesse na possível bioatividade e aplicações biológicas destes compostos estimulou o desenvolvimento de diversas rotas de síntese de novas quinolin-4(1*H*)-onas e acridin-9(10*H*)-onas, propiciando a introdução de variadas modificações estruturais nestes heterociclos. Consequentemente, numerosos métodos de síntese destes compostos foram propostos e reportados na literatura.^[21,22]

A grande variedade estrutural presente nestes heterociclos conduziu ao aparecimento de novas moléculas bioativas e com características cada vez mais favoráveis à sua integração

no arsenal terapêutico. Estas características ditaram o seu sucesso no tratamento de diversas patologias e reforçam o interesse na procura de novos agentes terapêuticos.

Desde 2008 o nosso grupo de investigação tem-se dedicado à síntese e transformação de quinolin-4(1*H*)-onas e acridin-9(10*H*)-onas,^[23-25] com o objetivo de desenvolver novas entidades moleculares com potenciais aplicações biológicas, como novos agentes terapêuticos e/ou meios de diagnóstico.

1.2 Quinolin-4(1*H*)-onas

1.2.1 Nomenclatura

O nome trivial ou semi-sistemático destes compostos é 4-quinolonas, ou simplesmente quinolonas. Estes heterociclos azotados são formados por uma unidade benzo- γ -piridona, *i.e.* uma γ -piridona *orto*-fundida com um anel benzénico. Por este motivo também podem ser designados por benzo[*b*]piridonas.

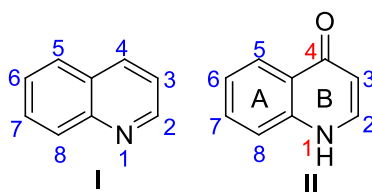


Figura 1 Numeração do núcleos quinolina (I) e quinolin-4(1*H*)-ona (II)

A classificação sistemática, de acordo com o atual sistema IUPAC, começa pela identificação de uma estrutura parental, seguida das indicações das modificações estruturais necessárias para assinalar as diferenças em relação ao composto original.^[26,27] Deste modo, as quinolin-4(1*H*)-onas assumem o nome do núcleo que contém o número máximo de ligações duplas não cumulativas, o núcleo quinolina (Figura 1). Nestas circunstâncias, é ainda necessário indicar no nome do sistema heterocíclico aromático assumido (quinolina), a posição onde não existem ligações duplas. Esta especificação faz-se indicando a presença de um átomo de hidrogénio adicional nessas posições, pela citação do localizador apropriado, seguido da letra *H* (em itálico). Para além da especificação anterior, que contempla somente a adição de átomos de hidrogénio à estrutura da quinolina, deve ser adicionado um sufixo correspondente à modificação estrutural adicional (sufixo *-ona*). O hidrogénio anterior passa a ser citado entre parêntesis, depois do localizador correspondente à característica estrutural suplementar, dando-se assim a designação quinolin-4(1*H*)-ona. A numeração assumida é a mesma do núcleo que lhe deu origem, onde são adicionadas as respetivas modificações estruturais (Figura 1).

Por resultarem da fusão de dois anéis, por vezes nestes heterociclos designa-se o anel γ -piridona por anel B e o anel benzénico por anel A.

1.2.2 Ocorrência na natureza

Existem poucos exemplos do isolamento de alcalóides contendo na sua estrutura o núcleo quinolin-4(1*H*)-ona (alcalóides quinolínicos). Apesar deste núcleo ser relativamente raro na Natureza, alguns exemplos são descritos extensivamente em artigos de revisão em revistas da especialidade.^[28-50]

As quinolin-4(1*H*)-onas ocorrem principalmente no reino vegetal, em plantas superiores da família *Rutaceae*, embora também já tenham sido isolados em animais (*e.g.* esponja *Aplysina aerophoba*, moscas *Drosophila* spp.)^[33] e também em microrganismos (actinomicetes *Pseudonocardia* spp.).^[42] Os alcalóides quinolínicos encontrados na Natureza, e especificamente na família das Rutáceas, derivam biossinteticamente do ácido antranílico, *via* acetato/malonato. Como é visível na figura 2, o ácido antranílico é o precursor biossintético do núcleo quinolina, de forma homóloga ao núcleo acridina (quinolinas e acridinas partilham o esqueleto C₆N).^[2]

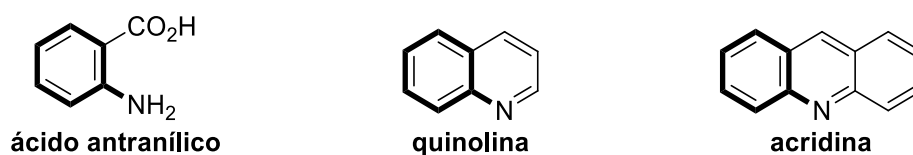


Figura 2 Analogia estrutural entre os núcleos quinolina e acridina

No entanto, também já foi proposta a biossíntese de alguns alcalóides quinolínicos particulares (*e.g.* quinino e camptotecina) encontrados noutras famílias vegetais (*e.g.* *Rubiaceae*) a partir do rearranjo de sistemas indólicos, sendo o triptofano o seu precursor biossintético.^[51] Na figura 3 são apresentados 36 exemplos representativos de quinolin-4(1*H*)-onas isoladas na Natureza, identificados em plantas, animais e microrganismos.

A transtornina **1**, tautómero do ácido cinurénico (forma 4-ceto, preferencial em solventes polares como o DMSO-*d*₆) foi isolada a partir do extrato etanólico das partes aéreas de *Ephedra transitoria* Riedl (*Ephedraceae*) por cromatografia em coluna. Este composto demonstrou inibir o crescimento de bactérias como *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.^[52-53] O ácido xanturénico **2** e o 8-*O*-β-D-glicósido correspondente **3**, foram identificados em cabeças de moscas do género *Drosophila*, por cromatografia em camada fina. Estes compostos são

metabolitos secundários da via metabólica do triptofano-xantomatina.^[54] A uranidina **4**, um metabolito amarelo isolado a partir da esponja marinha mediterrânea *Aplysina aerophoba*, foi considerado um zoócromo importante nestes organismos.^[55-56]

A 1-metil-2-undecilquinolin-4(1*H*)-ona **5** e a 2-(9-oxodecil)quinolin-4(1*H*)-ona **8** foram identificadas nos frutos de *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth var. *bodinaieri* (Dode) Huang, no entanto estes compostos já tinham sido descritos em outras espécies. No mesmo estudo, a 2-undecilquinolin-4(1*H*)-ona **6** e a 1-metil-2-(9-oxodecil)quinolin-4(1*H*)-quinolona **7** foram identificados pela primeira vez nesta espécie. Foi avaliada a toxicidade aguda das quinolin-4(1*H*)-onas **5**, **6** e **7** em murganhos Kunming, por determinação estatística da DL₅₀ e avaliou-se a respectiva toxicidade, que se verificou ser (por ordem crescente): **5** < **7** < **6**.^[57] Noutro estudo, a evocarpina **9** e a di-hidroevocarpina **10** foram também isolados a partir dos frutos de *E. rutaecarpa*, e a sua toxicidade foi avaliada *in vivo* em invertebrados (DL₅₀ 0,77 e 21,4 mg mL⁻¹, respetivamente).^[58] O fracionamento bio guiado de um extrato dos frutos de *E. rutaecarpa* conduziu ao isolamento da evocarpina **9** e das quinolin-4(1*H*)-onas **11** e **12**, bloqueadoras do recetor da angiotensina II (CI₅₀ 43,4; 34,1 e 48,2 mm mL⁻¹, respetivamente).^[59]

A pesquisa de novos metabolitos com atividade contra *Helicobacter pylori*, uma bactéria Gram-negativa e um agente patogénico implicado na formação de úlceras gástricas e duodenais, levou à descoberta de 8 novas quinolin-4(1*H*)-onas, isoladas a partir do meio de crescimento de *Pseudonocardia* sp. CL38489 (actinomicete), às quais foram atribuídas as designações CJ-13,136 **13**, CJ-13,217 **14**, CJ-13,536 **15**, (-)-CJ-13,564 **16**, CJ-13,565 **17**, CJ-13,566 **18**, (+)-CJ-13,567 **19** e (-)-CJ-13,568 **20**. Todos os compostos demonstraram atividade contra *H. pylori*, mas o composto mais promissor foi o epóxido **16**, com atividades bactericida (CMB 10 ng mL⁻¹) e bacteriostática (CMI 0.1 ng mL⁻¹). Para além disso, estes compostos revelaram-se particularmente interessantes enquanto agentes terapêuticos pela sua especificidade, sendo inativos contra a flora gastrointestinal.^[60]

A isodutadрупina **21** foi isolada a partir das folhas de *Almeidea coerulea* (Nees & Mart.) A.St.-Hil.^[61] A geijedimerina **22** foi isolada em *Geijera balansae*^[62], a vepridimerina **23** em *Vepris louisii* e a vepridimerina **24** em *Oricia renieri*.^[63] Os compostos **25** e **26**, em conjunto com a reevesianina A **29** e a B **30** foram identificados como constituintes fitoquímicos de *Skimmia reevesiana*.^[64] O composto **27** foi identificado em

Balfourodendron riedelianum.^[65] A edulina **28** foi identificada em *Skimmia japonica* Thunb.^[66] O isolamento das 2-alkilquinolin-4(1*H*)-onas **31-36**, a partir de *Spathelia excelsa* serviu propósitos taxonômicos, como marcadores quimiosistemáticos do gênero *Spathelia*.^[67]

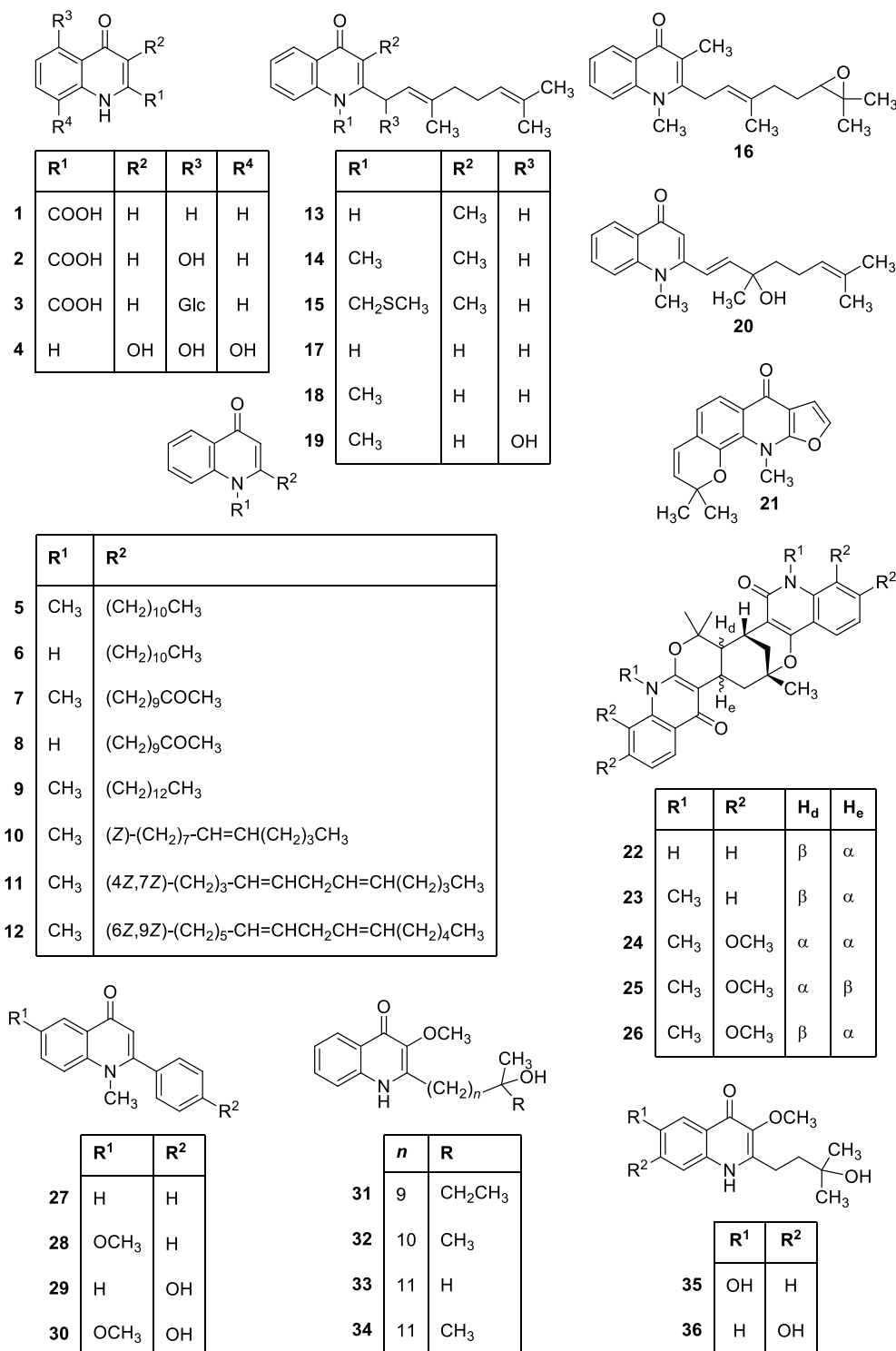


Figura 3 Exemplos de quinolin-4(1*H*)-onas identificadas na Natureza

1.2.3 Atividade biológica

1.2.3.1 Atividade antimalárica

A atividade antimalárica de quinolin-4(1*H*)-onas foi estudada em diferentes estirpes de *Plasmodium falciparum* (sensíveis à cloroquina e multirresistentes). O estudo revelou atividade antimalárica promissora, sendo a inibição do complexo citocromo *bc*₁ o mecanismo responsável por esta atividade.^[68]

1.2.3.2 Atividade antibacteriana

As quinolin-4(1*H*)-onas atualmente disponíveis comercialmente derivam estruturalmente de um produto secundário da síntese da cloroquina, com alguma atividade antibacteriana. A modificação estrutural desse produto secundário conduziu à síntese do ácido nalidíxico **37**, considerado o primeiro agente antibacteriano da classe das quinolin-4(1*H*)-onas, com atividade moderada contra bactérias Gram-negativas. O seu espectro de atividade tornou-o num importante agente antibiótico para o tratamento de infeções do trato urinário, colmatando uma lacuna importante que havia na antibioticoterapia, na década de 60.^[69]

As sucessivas modificações estruturais do ácido nalidíxico **37** deram origem a várias gerações de quinolin-4(1*H*)-onas, com importantes diferenças ao nível da sua eficácia e espectro de atividade. Deste modo consideram-se quatro gerações de quinolin-4(1*H*)-onas, de eficácia e atividade crescentes sobre bactérias Gram-positivas.^[69]

1.2.3.2.1 Quinolonas de primeira geração

Como foi dito anteriormente estas moléculas retêm uma grande semelhança com o ácido nalidíxico. As modificações estruturais mais representativas abrangem a inserção e eliminação de átomos de azoto da estrutura bicíclica, assim como a fusão com outros anéis heterocíclicos. O grupo etilo na posição N₁ manteve-se constante, tendo-se concluído que não era benéfica a introdução de cadeias maiores nessa posição.^[70-72]

As quinolin-4(1*H*)-onas de primeira geração, ilustradas na figura 4, abrangem o ácido nalidíxico **37**, o ácido oxolínico **38**, a cinoxacina **39**, o ácido piromídico **40**, o ácido

pipemídico **41**, a flumequina **42** (o progenitor dos agentes fluorados). Estas quinolin-4(1*H*)-onas demonstram atividade contra bactérias Gram-negativas, mas são desprovidas de atividade sobre cocos Gram-positivos (apenas o ácido oxolínico **38** e a flumequina **42** apresentam atividade limitada em Gram-positivos), *Pseudomonas aeruginosa* e anaeróbios.^[70-72] Estes fármacos caíram em desuso, sendo dotados de atividade contra bactérias Gram-negativas moderada e distribuição sistêmica mínima. No entanto, apresentam boa absorção oral e permitem altas concentrações no trato urinário, tornando-os agentes antibacterianos de escolha para o tratamento de infecções urinárias.^[70-72]

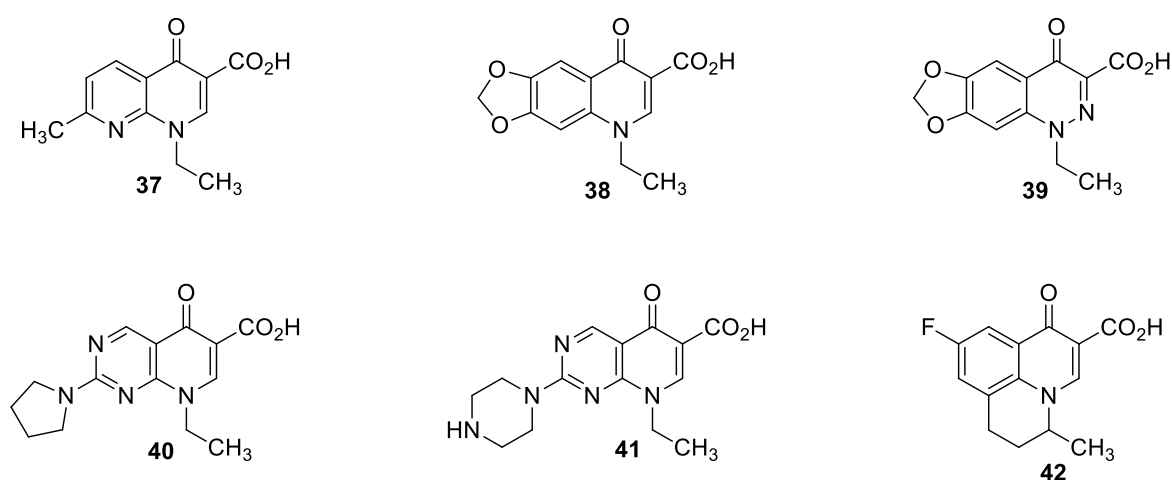


Figura 4 Primeira geração de quinolin-4(1*H*)-onas

1.2.3.2.2 Quinolonas de segunda geração

A síntese da norfloxacin **43** representou um grande avanço para o desenvolvimento das quinolin-4(1*H*)-onas, combinando a piperazina na posição C₇ do ácido pipemídico **41** com o átomo de fluor em C₆ da flumequina **42**.^[69] A norfloxacin foi a primeira quinolin-4(1*H*)-ona que demonstrou atividade contra Gram-positivos (e atividade aumentada contra Gram-negativos). Vários derivados foram preparados, através da introdução de grupos metilo adicionais no anel piperazina, adição de átomos fluor e a introdução de grupos ciclopropilo na posição N₁. A manutenção e modificação do *core* tricíclico da flumequina está presente nalgumas estruturas. Uma das características constantes nas quinolin-4(1*H*)-onas desta geração é o anel piperazina.^[73-80]

Estas quinolin-4(1*H*)-onas, representadas na figura 5, incluem a norfloxacin **43**, a pefloxacin **44**, a enofloxacin **45**, a fleroxacin (AM-833) **46**, a lomefloxacin (NY-198)

47, a ciprofloxacina **48**, a ofloxacina **49**, a rufloxacina **50** e o NM394 **51**. Estes compostos caracterizam-se por uma excelente atividade contra Gram-negativos, contudo têm atividade moderada contra *Staphylococcus aureus*, apresentando também atividade limitada contra anaeróbios e contra agentes patogênicos como o *Streptococcus pneumoniae*.^[73-80]

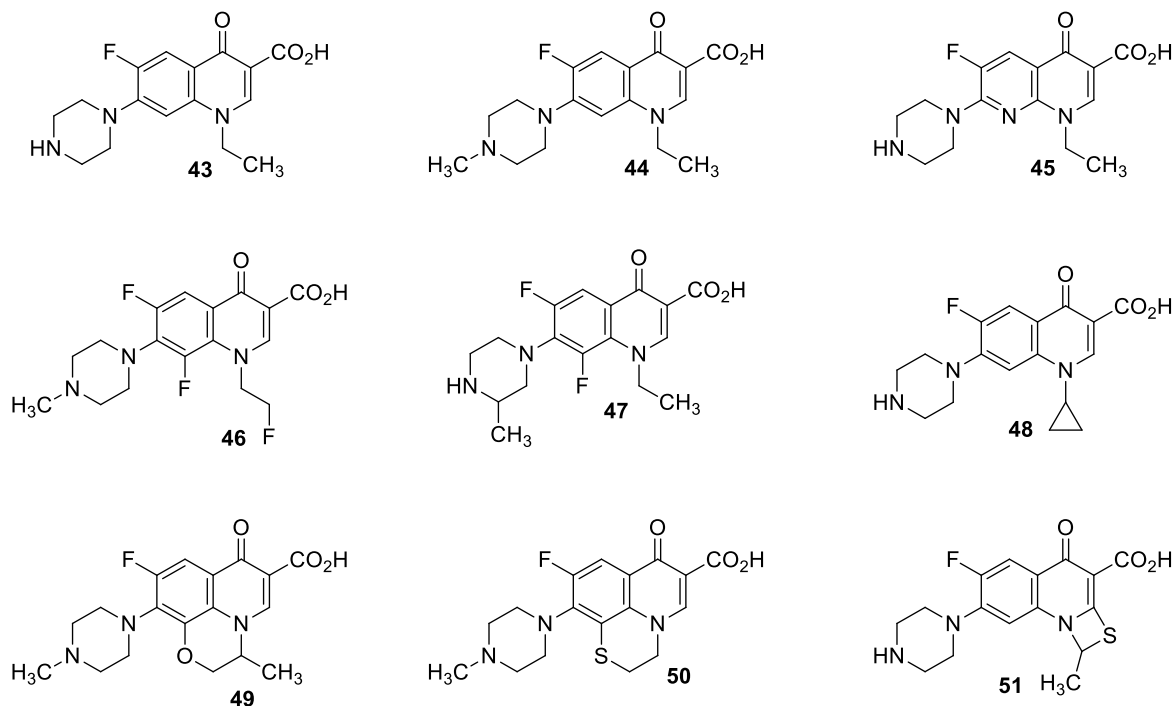


Figura 5 Segunda geração de quinolin-4(1H)-onas

1.2.3.2.3 Quinolonas de terceira e quarta geração

Estas quinolin-4(1H)-onas mais recentes são caracterizadas por serem dotadas de maior complexidade estrutural, resultando em características novas e particularmente favoráveis.^[81]

As quinolin-4(1H)-onas de terceira geração, ilustradas na figura 6, abrangem a balofloxacina (Q-35) **52**, a gatifloxacina (AM-1155) **53**, a gemifloxacina (SB-265805, LB20304) **54**, a grepafloxacina (OPC-17116) **55**, a levofloxacina (DR-3355) **56**, a pazufloxacina (T-3761) **57**, a sparfloxacina (AT-4140) **58**, a temafloxacina **59**, a tosufloxacina (T-3262) **60**.

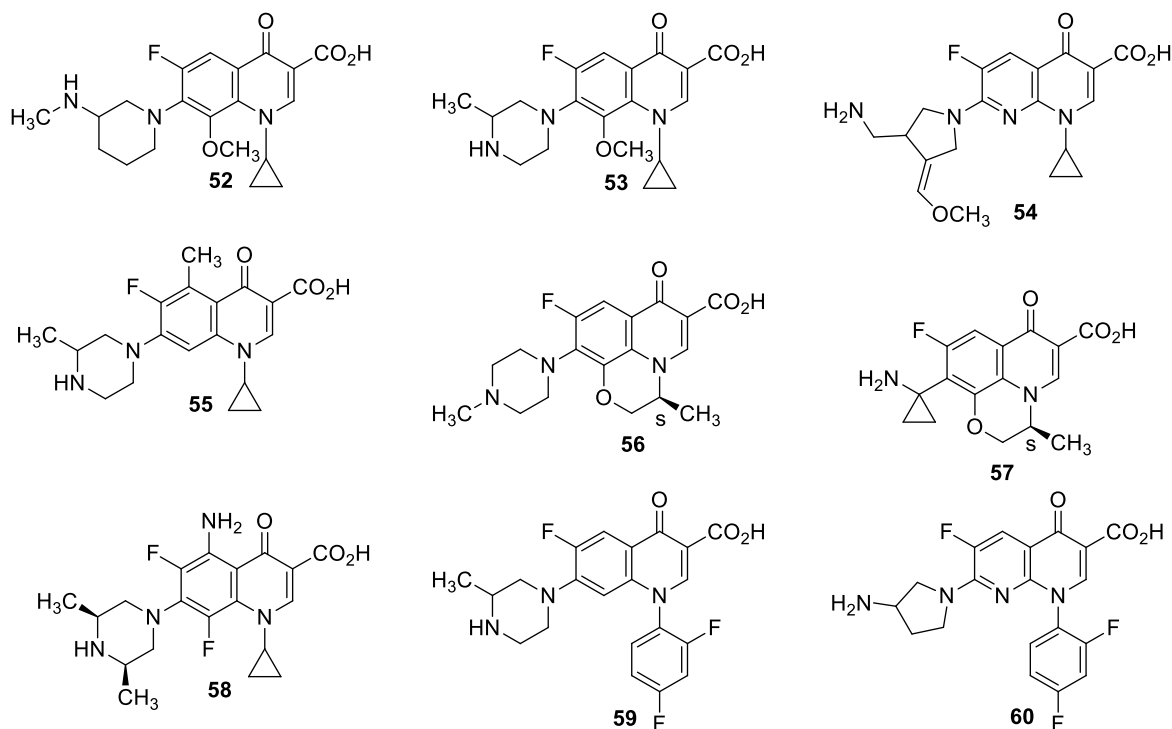


Figura 6 Terceira geração de quinolin-4(1H)-onas

As quinolin-4(1H)-onas de quarta geração, representadas na figura 7, incluem o BAY y 3118 **61**, a clinafloxacin (CI-960, AM-1091) **62**, a moxifloxacin (BAY 12-8039) **63**, a sitafloxacin (DU-6859a) **64** e a trovafloxacin (CP-99,219) **65**.

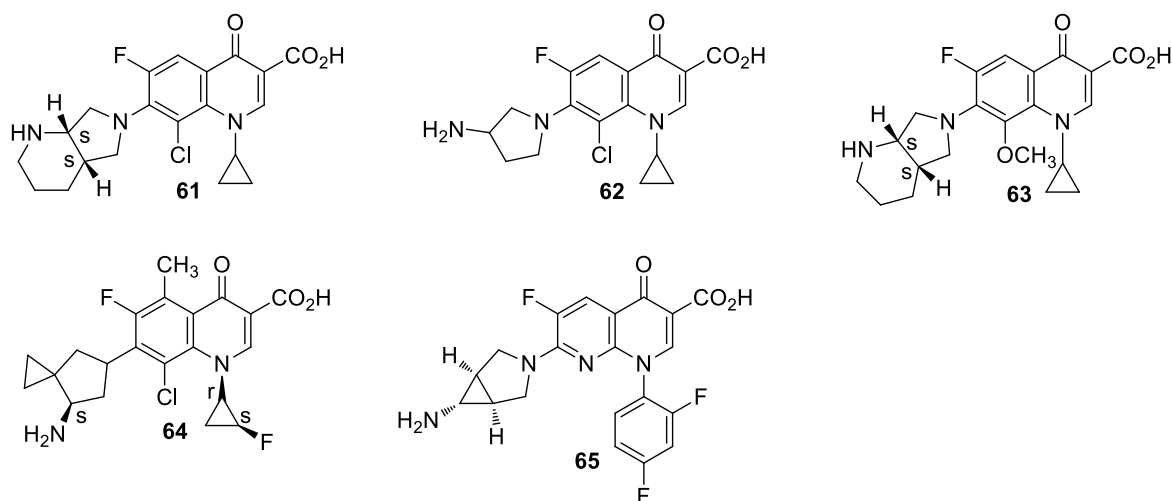


Figura 7 Quarta geração de quinolin-4(1H)-onas

Estas terceira e quarta gerações de quinolin-4(1H)-onas são caracterizadas por atividade aumentada contra cocos Gram-positivos (nomeadamente *S. pneumoniae*) e por melhores

características farmacocinéticas, de seletividade e ocorrência de menores efeitos adversos. A principal diferença, que permite distinguir as quinolin-4(1*H*)-onas de 4ª geração das de 3ª, é a eficácia contra anaeróbios.^[81]

1.2.3.3 Atividade antitumoral

Apesar do interesse inicial das quinolin-4(1*H*)-onas enquanto agentes antimicrobianos, outra das aplicações biológicas com grande interesse e também conhecida, é a sua aplicação como agentes antineoplásicos.^[72]

Ambas as aplicações farmacológicas são justificadas por partilharem o mesmo mecanismo de ação, a inibição das topoisomerases. A inibição das topoisomerases eucariotas, por oposição às topoisomerases bacterianas, resulta na extensão das suas aplicações biológicas.^[82-84]

Várias modificações estruturais foram reportadas, com posteriores estudos de estrutura-atividade biológica.^[21] Por exemplo, a vosaroxina (um análogo estrutural das quinolin-4(1*H*)-onas, representada na figura 8), encontra-se presentemente na fase III de ensaios clínicos, nos Estados Unidos da América, tendo vindo a ser estudada como agente terapêutico para o tratamento da leucemia mielóide.^[85]

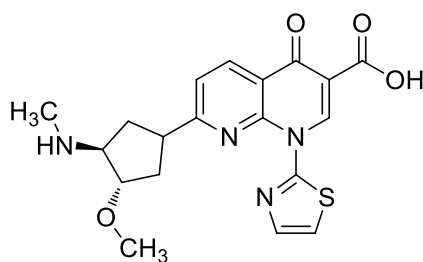


Figura 8 Estrutura da vosaroxina

1.2.4 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação mais aceite para as quinolin-4(1*H*)-onas consiste na inibição da atividade catalítica das topoisomerases, atuando ao nível da sub-unidade α , com as consequentes implicações na síntese dos ácidos nucleicos.^[86] O funcionamento adequado das topoisomerases assegura a manutenção do nível adequado de empacotamento

molecular do ácido desoxirribonucleico (ADN), facilitando o seu desenrolamento aquando do processo de replicação genética.^[87]

Os ácidos nucleicos são constituídos por cadeias polinucleotídicas, sendo cada nucleótido formado por uma base azotada, uma hexose e um grupo fosfato. Estas cadeias são formadas a partir de ligações fosfodiéster (do grupo fosfato) entre nucleósidos.^[87] A síntese das duas novas cadeias polinucleotídicas, durante a replicação do ADN, requer o afastamento das duas cadeias antiparalelas e complementares do ácido nucleico parental, necessitando para o efeito de uma desnaturação localizada, para que a nova cadeia seja formada por complementaridade com a cadeia parental.^[87]

As topoisomerases atuam na fase inicial da replicação genética, catalisando o corte da cadeia de ADN em cadeia dupla nas regiões de tensão. Estas enzimas promovem a hidrólise simultânea das duas cadeias, e imediata reconstituição das ligações fosfodiéster entre os mesmos resíduos nucleotídicos, após rotação das cadeias.^[87]

Até ao momento foram identificadas quatro topoisomerases (topoisomerase I-IV), classificadas em tipo I e II. As de tipo I promovem o corte de ADN de cadeia simples e as de tipo II atuam em ADN de cadeia dupla.^[69] As quinolin-4(1*H*)-onas revelam-se ineficazes a inibir as topoisomerases de tipo I, *i.e.* as topoisomerases I e III. Assim, considera-se que o alvo principal das quinolin-4(1*H*)-onas são as topoisomerases de tipo II, correspondentes às topoisomerases II e IV.^[69] Ao contrário das topoisomerases de tipo I, as do tipo II conservam uma grande homologia estrutural, entre enzimas isoladas desde fagos a eucariotas, preservando numerosos motivos estruturais (aminoácidos). Esta homologia estrutural entre as topoisomerases bacterianas e as topoisomerases eucariotas, justifica a atividade antimicrobiana e antineoplásica, para além da atividade antibacteriana das quinolin-4(1*H*)-onas.^[69] As quinolonas demonstram afinidade com o ADN, e já foi proposta a sua interação, através da formação de ligações de hidrogénio, pelos grupos 3-carboxilo e 4-oxo.^[69] Um dos modelos propostos para o mecanismo de ação envolve a formação de tétradas.^[69]

1.2.5 Outras aplicações

Tal como foi mencionado anteriormente, as quinolin-4(1*H*)-onas são entidades químicas dotadas de propriedades únicas ao nível da sua afinidade com os ácidos nucleicos, com

capacidade de interagir com os mesmos e de atuar como agentes intercaladores. Para além destas aplicações, estes compostos apresentam características fotofísicas interessantes, que potenciam a sua aplicação enquanto sondas radiométricas e sensores fluorescentes.^[88-91]

As quinolin-4(1*H*)-onas são moléculas de natureza aromática, dotadas de elevada rigidez estrutural, o que lhes confere características de fluorescência. Estas características associadas à sua afinidade com os ácidos nucleicos justifica o emprego deste tipo de compostos no desenvolvimento de novas ferramentas analíticas para o estudo de amostras biológicas, células e/ou tecidos vivos.^[88]

Para além de serem dotadas de fluorescência, as quinolin-4(1*H*)-onas também são capazes de coordenar iões metálicos di- e trivalentes. Com o intuito do aproveitamento das propriedades fotofísicas destes heterociclos e dos seus complexos com iões metálicos de lantanídeos, *e.g.* térbio e európio, já foi registada uma patente nos Estados Unidos da América.^[17]

1.2.6 Métodos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas

Atualmente existem muitos métodos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas, sendo dois dos métodos mais conhecidos a reação de Conrad-Limpach e a de Niementowski.^[21] No entanto, estes métodos podem ser agrupados com base na ligação que se forma para dar origem ao anel da 4-piridona (Figura 9).^[21]

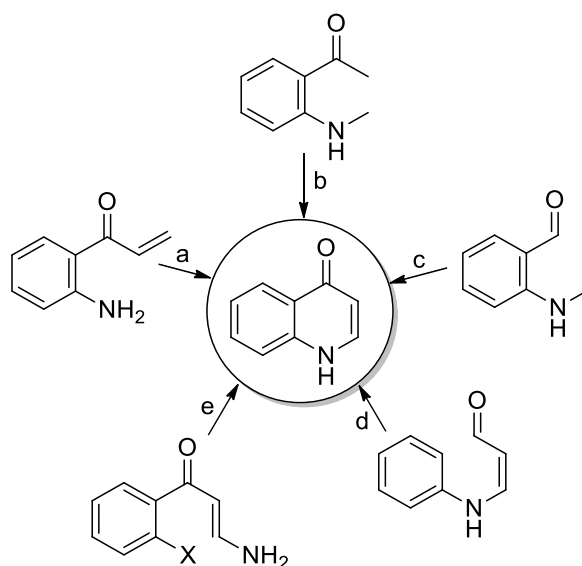


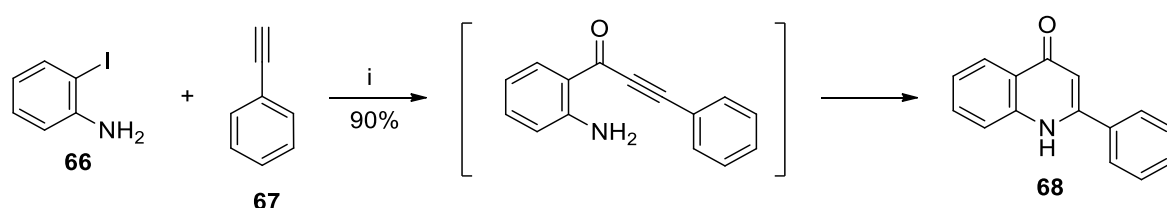
Figura 9 Síntese do núcleo quinolin-4(1*H*)-ona e seus precursores^[21]

Deste modo, podemos considerar cinco métodos de síntese, tipos **a-e**, ilustrados na figura 9. Para este efeito, considera-se sempre o precursor do passo imediatamente anterior à formação do anel γ -piridona, em sínteses que envolvam mais que um passo. Esta classificação já foi adotada por outros autores.^[21]

1.2.6.1 Formação da ligação N₁-C₂

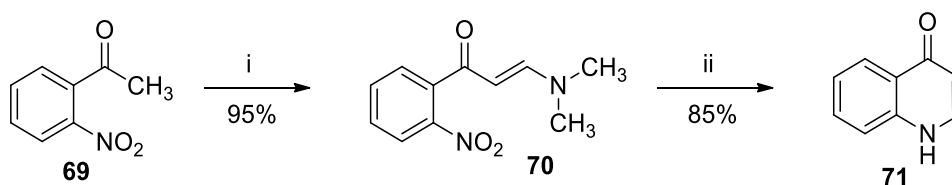
A formação da ligação N₁-C₂ da quinolin-4(1*H*)-ona, é resultado da ciclização de aminas aromáticas *o*-COR-substituídas, que possuem um centro eletrofílico na posição β em relação ao grupo carbonilo.

Este tipo de transformações está presente, por exemplo, na reação de ciclização carbonilativa representada no esquema 1, onde a 2-fenilquinolin-4(1*H*)-ona **68** é sintetizada a partir da *o*-iodoanilina **66** por reação com o fenilacetileno **67**, *via* carbonilação catalisada por paládio(II).^[92-93]



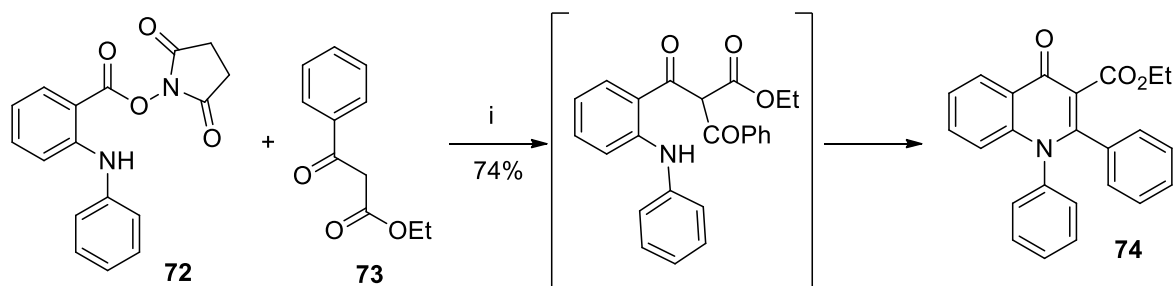
Esquema 1 Reagentes e condições: i. CO, Et₂NH, PdCl₂(PPh₃)₂ cat., 120 °C, 20 atm.

Outro exemplo ilustrativo deste tipo de ciclização é a síntese de quinolin-4(1*H*)-onas 2,3-não substituídas **71** (Esquema 2), *via* ciclização da enamina **70**, produzida pelo aquecimento a 100 °C da *o*-nitroacetofenona **69** com a dimetilformamida-dimetilacetal na presença de DMF. A ciclização da enamina **70** é obtida em condições redutoras na presença de Pd/C como catalisador.^[94]



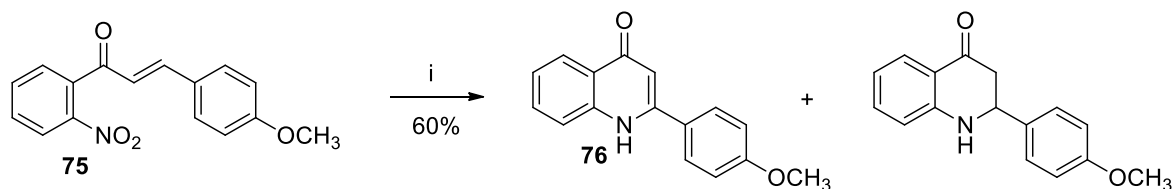
Esquema 2 Reagentes e condições: i. DMF-DMA, DMF, 100 °C, 90 min; ii. 10% Pd-C, ciclohexeno, EtOH, refluxo, 90 min.

A C-acilação dos aniões de β -cetoésteres **73** com ésteres de *N*-hidroxisuccinimidas **72** e ácidos antranílicos originam um produto intermediário que sofre ciclização espontânea, originando o 1,4-di-hidro-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo **74** (Esquema 3).^[95]



Esquema 3 Reagentes e condições: NaH, benzeno, t.a.

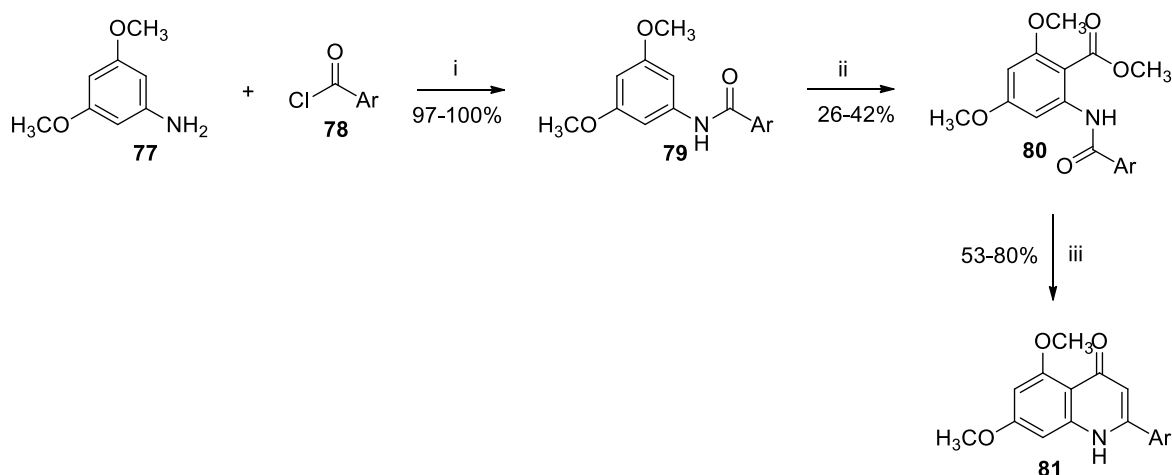
Outro exemplo consiste na aminação intramolecular de alcenos. O composto **75** sofre uma aminação intramolecular, catalisada pelo rutênio, originando as quinolin-4(1*H*)-onas **76** pretendidas (Esquema 4).^[96]



Esquema 4 i. 170 °C, 30 atm de CO, Ru₃(CO)₁₂, DIAN-Me, EtOH, 3h.

1.2.6.2 Formação da ligação C₂-C₃

São escassos na literatura os exemplos que descrevem a formação da ligação C₂-C₃ do núcleo quinolin-4(1*H*)-ona, sendo representada no esquema 5 uma rota de síntese de 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas **81** envolvendo a formação desta ligação.



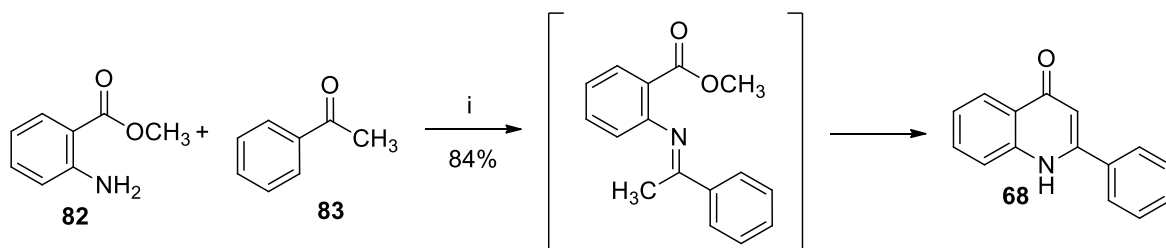
Esquema 5 Reagentes e condições: i. Ph-CO-Cl; ii. MeOCH₂COCl, SnCl₄, 1,2-dicloroetano, t.a., 4h; iii. *t*-BuOK, *t*-BuOH, refluxo, 24h

A anilina **77** reage com os cloretos de benzoílo **78**, originando o composto intermediário **79**. A acilação de Friedel-Crafts do intermediário **79**, com o cloroformato de metilo resulta na formação do derivado **80**. O composto **80** sobre posterior ciclização intramolecular resultando na formação da quinolin-4(1H)-ona **81**.^[97]

1.2.6.3 Formação da ligação C₃-C₄

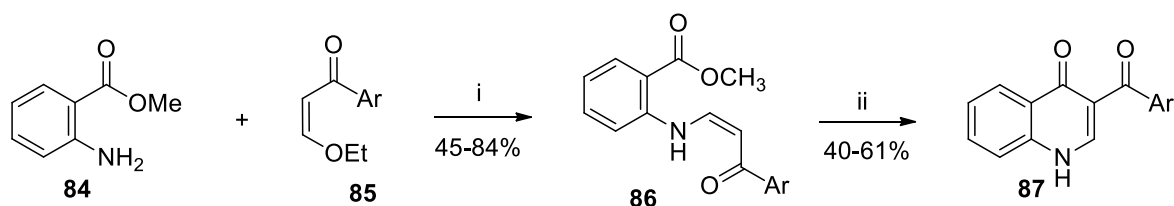
Uma das reações mais conhecidas para a síntese de quinolin-4(1H)-onas (reação de Niementowski) é representado neste tipo de reações, que envolvem a formação da ligação C₃-C₄ do núcleo quinolin-4(1H)-ona.

A síntese de Niementowski envolve a condensação de um derivado do ácido antranílico **82** com a acetofenona **83**, seguida de uma ciclização intramolecular do composto intermediário, formando-se 2-fenilquinolin-4(1H)-ona **68** (Esquema 6).^[98,99]



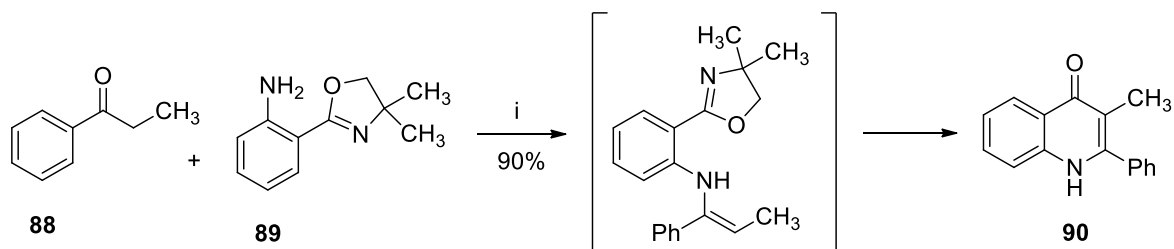
Esquema 6 Reagentes e condições: i. 250 °C

Outro exemplo ilustrado no esquema 7, é a reação do antranilato de metilo **84** com a (Z)-1-*o*-aril-3-etoxiprop-2-en-1-ona **85**, originando a enamina **86**, que sofre ciclização intramolecular em condições básicas, formando as correspondentes quinolin-4(1*H*)-onas **87**. quinolin-4(1*H*)-onas **87** está em equilíbrio com a correspondente 4-hidroxiquinolina, devido à existência de um equilíbrio do tipo ceto-enólico.^[100]



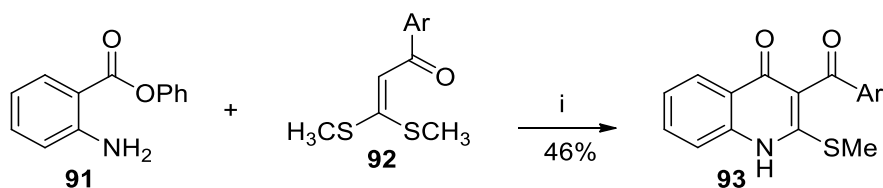
Esquema 7 Reagentes e condições: i. THF, ZnCl₂, t.a.; ii. MeONa, MeOH:Ph₂O (1:8)

O esquema 8 ilustra um método de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas a partir de cetonas **88** e anilinas *o*-substituídas com um anel oxazolina **89**, com formação de um intermediário, que posteriormente se converte em quinolin-4(1*H*)-ona **90**, *via* ciclização intramolecular.^[101]



Esquema 8 Reagentes e condições: i. PTSA (cat.), *N*-BuOH, refluxo, 24h

Outro exemplo destas reações, presente no esquema 9, consiste na reação de um *o*-aminobenzoato **91** com um ditioacetal **92**, originando um intermediário que posteriormente é ciclizado formando a quinolin-4(1*H*)-ona **93**. Esta reação também pode produzir a 4-hidroxiquinolina correspondente, devido à ocorrência do equilíbrio ceto-enólico.^[102]

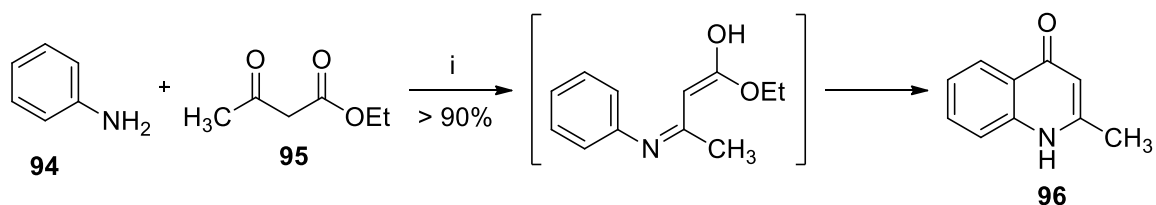


Esquema 9 Reagentes e condições: i. C₂H₅COOH, refluxo, 5 dias

1.2.6.4 Formação da ligação C₄-C₁₀

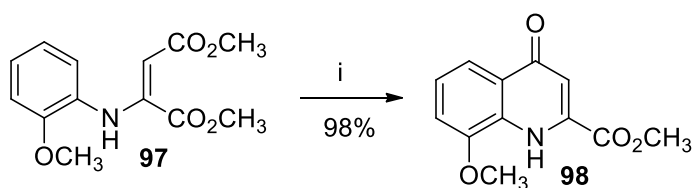
Este grupo de reações, baseados na formação da ligação C₄-C₁₀, inclui um dos métodos mais importantes para a síntese de quinolin-4(1*H*)-onas, a reação de Conrad-Limpach. Nestas reações, os compostos intermediários, as enaminas são sintetizados a partir da condensação de anilinas substituídas com vários reagentes.

A síntese de Conrad-Limpach-Knorr, representada no esquema 10, envolve a condensação de um β-cetoéster **95** com a anilina **94**, seguida de uma ciclização intramolecular da enamina intermediária, originando a 2-metilquinolin-4(1*H*)-ona **96**. Esta reação também se verifica que a 2-metilquinolin-4(1*H*)-ona **96** está em equilíbrio ceto-enólico com a correspondente 4-hidroxiquinolina.^[103]



Esquema 10 Reagentes e condições: i. 250 °C, Ph₂O/Dowtherm.

Também já foi reportada a síntese de quinolin-4(1*H*)-onas **98**, em condições mais suaves *via* ciclização de derivados da anilina **97**, sucintamente apresentadas no esquema 11.^[104]

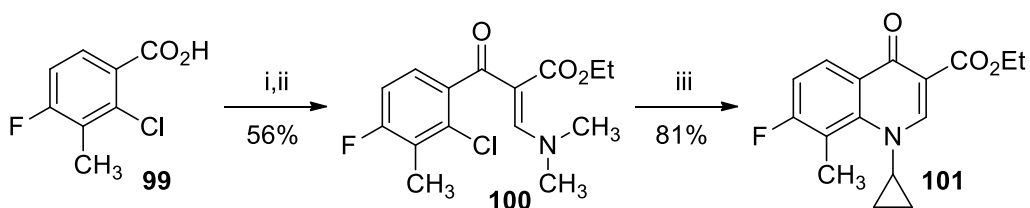


Esquema 11 Reagentes e condições: i. Reagente de Eaton, 50 °C, 2h

1.2.6.5 Formação da ligação C₉-N₁

Estas reações, que envolvem a formação da ligação C₉-N₁, incluem várias etapas, em que a última envolve o halogéneo na posição *orto* em relação à cetona aminovinílica.

A síntese ilustrada no esquema 12, envolve a formação do intermediário **100** a partir de um haleto de ácido **99**. O composto intermediário formado é posteriormente ciclizado, dando origem à quinolin-4(1*H*)-ona **101**.^[105]



Esquema 12 Reagentes e condições: i. SOCl₂, refluxo, 3h; (CH₃)₂NCH=CHCO₂Et, Et₃N, tolueno, 90 °C, 3h;
iii. ciclo-PrNH₂, EtOH/Et₂O, 15 min

1.3 Acridin-9(10*H*)-onas

1.3.1 Nomenclatura

O nome trivial ou semi-sistemático destes compostos é acridonas. São constituídos por dibenzo- γ -piridonas, *i.e.* uma γ -piridona *orto*-fundida com dois anéis benzênicos. De acordo com a IUPAC, e tal como na nomenclatura das quinolin-4(1*H*)-onas, estes compostos tricíclicos assumem o nome do núcleo que contém o número máximo de ligações duplas não cumulativas, neste caso o núcleo acridina, representado na figura 10. À semelhança das quinolin-4(1*H*)-onas, é necessário indicar no nome do sistema cíclico assumido (acridina), a posição onde não existem ligações duplas seguida da letra *H* em itálico entre parêntesis, e ainda o sufixo correspondente à modificação estrutural adicional (sufixo -ona). [26,27]

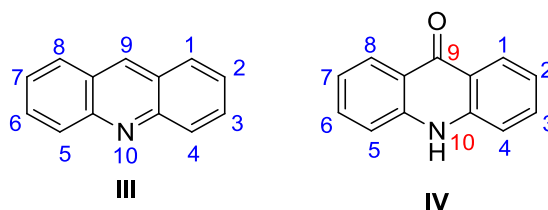


Figura 10 Numeração do núcleo acridina (**III**) e acridin-9(10*H*)-ona (**IV**)

A numeração assumida é a mesma do núcleo que lhe deu origem, onde são adicionadas as respetivas modificações estruturais, atribuindo-se deste modo a designação acridin-9(10*H*)-ona.

Frequentemente, na estrutura tricíclica das acridonas, consideram-se 3 anéis, estando os anéis benzênicos A e C fundidos com uma γ -piridona (anel B), sendo por este motivo também designadas dibenzo[*b,e*]piridonas.

1.3.2 Ocorrência na natureza

As acridin-9(10*H*)-onas, em termos fitoquímicos, correspondem a alcalóides acridínicos, também muito pouco frequentes na Natureza, à semelhança das quinolin-4(1*H*)-onas. Tal como nas quinolin-4(1*H*)-onas, a biossíntese destes compostos está limitada quase exclusivamente a membros da família *Rutaceae*, embora já tenham sido identificados em espécies de outras famílias de plantas, e também em animais.

Apesar do núcleo acridin-9(10*H*)-ona ser relativamente raro na Natureza, alguns exemplos são descritos extensivamente em artigos de revisão em revistas da especialidade.^[28-50]

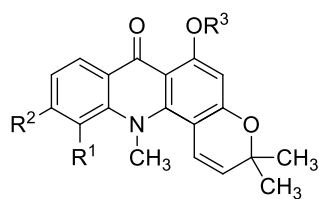
Os alcalóides acridínicos encontrados na Natureza, e especificamente na família das Rutáceas, também derivam biossinteticamente do ácido antranílico (*vide* figura 2), *via* acetato/malonato e, apesar da biossíntese destes alcalóides ser semelhante à dos alcalóides quinolínicos, este processo é mais extenso.^[51] A biossíntese de alcalóides acridínicos já foi proposta a partir do ácido antranílico e do floroglucinol, processo análogo a alguns métodos de síntese orgânica destes compostos.^[106]

Na figura 11 são apresentados 37 exemplos de acridin-9(10*H*)-onas isoladas a partir de matérias-primas naturais.

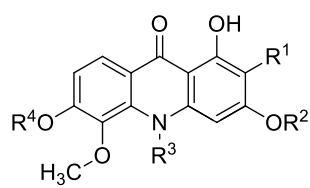
A acronicina **102** inicialmente identificada na casca da árvore *Achronychia baueri* Schott pertence ao grupo de acridin-9(10*H*)-onas inicialmente isolados na Natureza, de núcleo piranoacridona.^[107] Posteriormente, a acronicina revelou ser um composto de elevado interesse biológico, por ser dotada de atividade antitumoral, o que incentivou a descoberta de outros derivados piranoacridónicos.^[108-110]

A noracronicina **103** foi identificada em *A. baueri* e *Glycosmis citrifolia*.^[111-112] A 5-hidroxinoracronicina **104**, em conjunto com a citracridona-I **106** e a citracridona-II **107** foram identificadas em *Citrus depressa*.^[113] A baiumina-A **105** foi isolada em *Citrus grandis*.^[114]

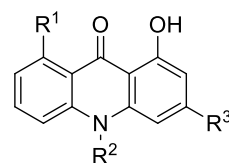
A atafolina **108** foi isolada a partir de *Atalantia buxifolia*.^[115] A buntanina **109**, uma acridona prenilada, foi isolada a partir do córtex da raiz de *Citrus grandis*.^[116] A grandisina-II **110** foi identificada em *C. funadoka*, conjuntamente com a natsucitrina-II **111**.^[117] A natsucitrina-I **112** foi identificada em *C. natsudaoidai*.^[118]



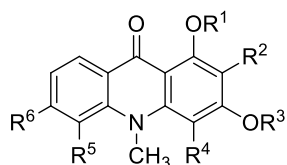
	R ¹	R ²	R ³
102	H	H	CH ₃
103	H	H	H
104	OH	H	H
105	OCH ₃	H	H
106	OCH ₃	OH	H
107	OCH ₃	OCH ₃	H



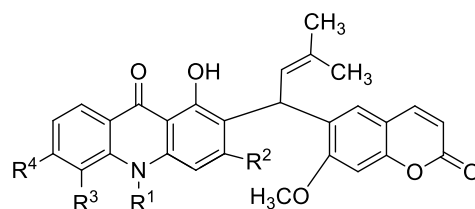
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
108	OCH ₃	H	H	CH ₃
109	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
110	H	H	CH ₃	CH ₃
111	H	CH ₃	H	CH ₃
112	H	CH ₃	H	H



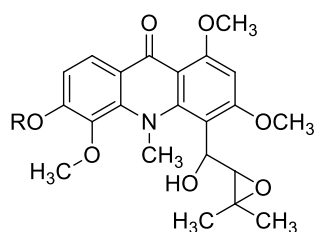
	R ¹	R ²	R ³
113	OH	H	H
114	OH	H	OCH ₃
115	H	H	H
116	H	CH ₃	OH
117	OH	CH ₃	H
118	H	CH ₃	H
119	OH	CH ₃	OH
120	H	CH ₃	OCH ₃



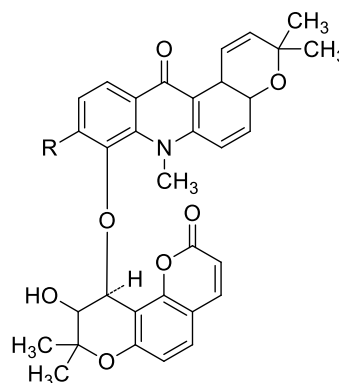
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
121	H	H	CH ₃	H	OH	OCH ₃
122	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OH
123	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃
124	H	H	CH ₃	OCH ₃	OH	H
125	H	H	H	OCH ₃	OH	H
126	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	H
127	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	H
128	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
129	CH ₃	OH	OCH ₃	OCH ₃
130	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
131	H	OCH ₃	OCH ₃	OH
132	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH
133	CH ₃	OH	OH	H



	R
134	H
135	CH ₃



	R
136	OH
137	H

Figura 11 Exemplos de acridin-9(10H)-onas identificadas na natureza

Os compostos **113-115** foram isolados em *Boronia bowmanii*.^[119] Os compostos **116-119** foram isolados em *B. lanceolata*,^[120] e o composto **120** foi isolado a partir de suspensões celulares de *Thamnosma montana*.^[121]

A grandisina-I **121**, grandisina-II **110**, a citpressina-I **122**, a citpressina-II **123**, a citrussinina-I **124** foram identificadas em *Citrus grandis*.^[122] Dois dos compostos anteriores foram também identificados em *Citrus depressa*, a citpressina-I **122** e a citpressina-II **123**.^[113] A citrussinina-II **125** foi isolada a partir de *Citrus sinensis*.^[123] A arborinina **126** e a metilarborinina **127** foram identificadas em *Almeidea* spp.^[61] A acridona **128** foi isolada a partir do extrato metanólico do caule de *Swinglea glutinosa* Merr.^[124]

Dímeros acridona-cumarina foram também isolados em produtos naturais. A acrimarina A **129** e a acrimarina B **130**, foram identificadas inicialmente em *Citrus fundoka*.^[117] Posteriormente na mesma espécie vegetal, foi isolada a acrimarina E **131**, a acrimarina F **132** e a acrimarina G **133**.^[125] Verificou-se que estes alcalóides também aparecem na forma de dímeros piranoacridona-cumarina. A margrapina A **134** e margrapina B **135**, duas 4-prenilacridonas altamente oxidadas, foram isoladas a partir das raízes de *Citrus paradisi*.^[126] Assim a neoacrimarina F **136** foi isolada num híbrido do cruzamento *Citrus paradisi* x *C. tangerina* e a neoacrimeriana G **137** foi isolada em *C. paradisi*.^[127]

1.3.3 Atividade biológica

1.3.3.1 Atividade antiviral

Uma das principais propriedades biológicas e mais conhecida das acridin-9(10*H*)-onas é a sua atividade antiviral, apresentando um largo espectro de atividade, nomeadamente contra vírus de ARN e vírus de ADN.^[128] Existem estudos que demonstraram eficácia contra diversas famílias de vírus, que abrangem agentes virais diversos, como o *Bovine Viral Diarrhea Virus* (BVDV), *Dengue virus* (DENV), *Hepatitis C Virus* (HCV), *Herpes Simplex Virus* (HSV), *Human Cytomegalovirus* (HCMV), *Junin Virus* (JUNV) e adenovírus.

Estudos demonstraram que derivados da acridona são dotados de elevada atividade antiviral, bloqueando a multiplicação de vírus responsáveis pela febre hemorrágica humana, pertencentes à família *Arenaviridae* e *Flaviviridae*, como o JUNV e o DENV.^[129]

Noutro estudo, vários derivados da acridona inibiram a replicação de BVDV e HCV, sendo que as atividades anti-BVDV e HCV estão parcialmente correlacionadas (a atividade anti-BVDV é preditora da atividade anti-HCV).^[131]

Alguns derivados de acridin-9(10*H*)-onas demonstraram exibir atividade seletiva para o vírus HSV-1. A atividade antiviral destes derivados está relacionada com a sua interação com as topoisomerases.^[132,133]

1.3.3.2 Atividade antitumoral

Outra propriedade biológica atribuída a diversas acridin-9(10*H*)-onas é a atividade anticancerígena, que é justificada pela elevada planaridade do núcleo acridin-9(10*H*)-onas e pela sua capacidade de se intercalar nas cadeias duplas do ADN.^[134]

Já foram descritos vários derivados dotados de citotoxicidade, testados *in vitro* na linha celular LoVo, sendo a sua atividade comparada com um fármaco de referência (etopósido). Neste estudo um dos derivados apresenta citotoxicidade superior à do etopósido e foi demonstrada a inibição das topoisomerases (relacionada com a atividade antiproliferativa dos compostos).^[135]

Noutro estudo, foi avaliado o efeito de várias acridin-9(10*H*)-onas, ao nível da inibição da glicoproteína P e na indução da apoptose. Os estudos foram conduzidos em linhas celulares de linfoma de ratinho, transfetados para a glicoproteína P humana (linha L5178), utilizando o ensaio da rodamina-123. Os ensaios revelaram atividade promissora, relacionada com a apoptose.^[136]

Existem alguns estudos feitos sobre estrutura-atividade biológica, que reportam a atividade antitumoral de diferentes derivados de acridin-9(10*H*)-ona.^[137]

Alguns compostos do tipo acridin-9(10*H*)-ona encontram-se presentemente patenteados, nos Estados Unidos da América, pelas suas aplicações como agentes antitumorais e no tratamento de outras patologias, causadas por um crescimento celular anormal. A proteção abrangida por esta patente, inicialmente confinada aos Estados Unidos da América, foi posteriormente alargada a outros países.^[138]

1.3.3.3 Atividade antimalárica

As acridin-9(10*H*)-onas são também frequentemente descritas como possuindo atividade contra diversos parasitas, destacando-se a atividade antimalárica. Esta atividade foi demonstrada em diferentes estirpes de *Plasmodium falciparum*, abrangendo estirpes sensíveis e resistentes à cloroquina.^[139-142]

1.3.4 Outras aplicações

Além das atividades biológicas, as acridin-9(10*H*)-onas destacam-se também pelas suas propriedades fotofísicas, tal como as quinolin-4(1*H*)-onas, tendo já sido estudados como marcadores fluorescentes de diversos constituintes biológicos.^[143,144]

Existem referências na literatura a acridin-9(10*H*)-onas que mencionam a capacidade destes compostos coordenarem iões metálicos. A formação destes complexos, aliada às suas propriedades fluorescentes permite a sua aplicação como sensores de metais.^[145]

1.3.5 Métodos de síntese de acridin-9(10*H*)-onas

Até ao presente alguns métodos foram descritos para a síntese de acridin-9(10*H*)-onas, sendo um dos métodos mais conhecidos a condensação de Ullmann. Por analogia à classificação apresentada anteriormente para divisão dos métodos descritos para a síntese das quinolin-4(1*H*)-onas, subdividiu-se os métodos reportados para a síntese de acridin-9(10*H*)-onas com base nas ligações formadas na ciclização (Figura 12).

Tendo em conta o plano de simetria das acridin-9(10*H*)-onas, apenas podemos considerar dois métodos de síntese, de acordo com as duas ligações possíveis necessárias para a formação do anel γ -piridona (tipos **a**, **b**) e na ciclização de um anel benzénico (tipo **c**), ilustrados na figura 12. Para este efeito, considera-se sempre o precursor do passo imediatamente anterior à formação do anel, em caso de sínteses que envolvam mais que um passo.

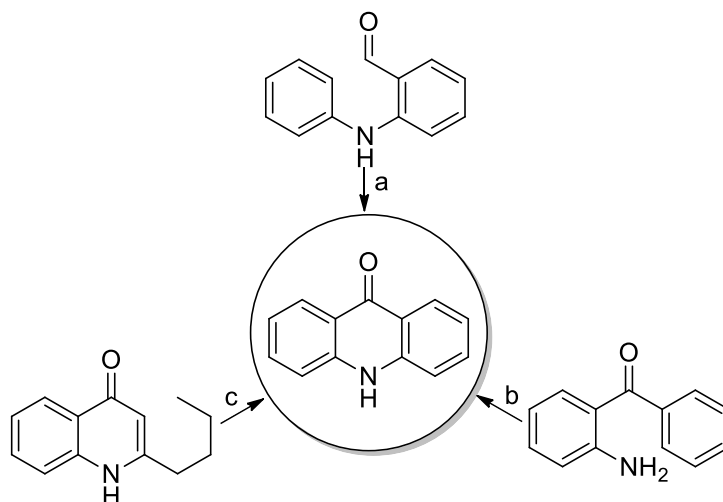
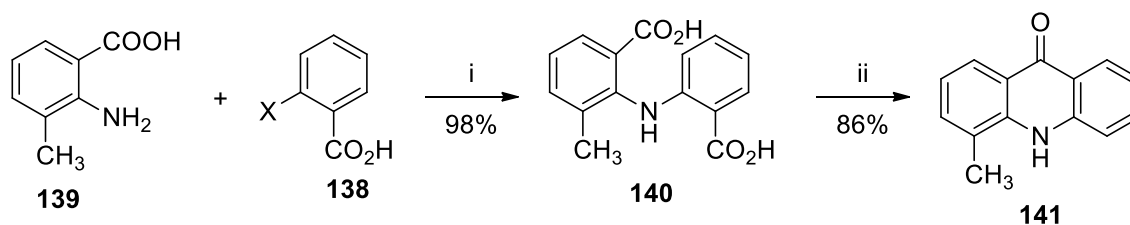


Figura 12 Síntese do núcleo acridona e seus precursores

1.3.5.1 Formação da ligação C₉ – C_{9a}

1.3.5.1.1 Condensação de Ullmann

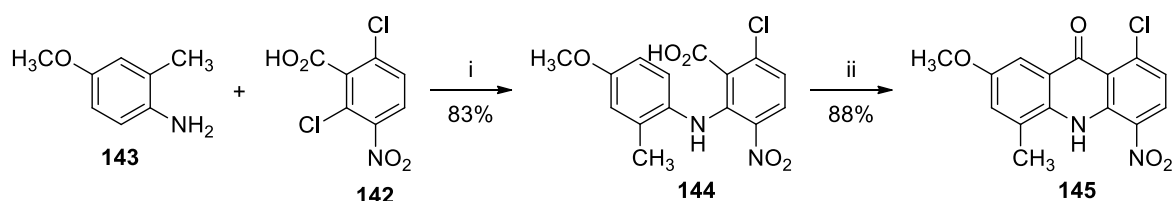
A condensação de Ullmann é um dos métodos mais importantes e mais utilizados para a síntese de acridonas.^[146] A condensação dos ácidos benzóicos *o*-halogenados **138** com anilinas **139** (eventualmente substituídas), na presença de cobre e carbonato de potássio, origina os ácidos *N*-arilantranílicos correspondentes **140**.^[147] Estes ácidos sofrem posterior cicloacilação electrofílica aromática intramolecular na presença de ácidos fortes (*e.g.* ácidos sulfúrico, polifosfórico, cloreto de fosforilo ou reagente de Eaton), originando as acridin-9(10*H*)-onas correspondentes **141** (Esquema 13). Esta metodologia sintética foi usada na síntese dos agentes antimaláricos quinacrina, mepacrina, atebrina, sendo alvo de uma patente americana.^[148]



Esquema 13 Reagentes e condições: i. K₂CO₃, Cu, CuBr, NMP, 160 °C; ii. H₂SO₄ conc.

1.3.5.1.2 Condensação de Jourdan

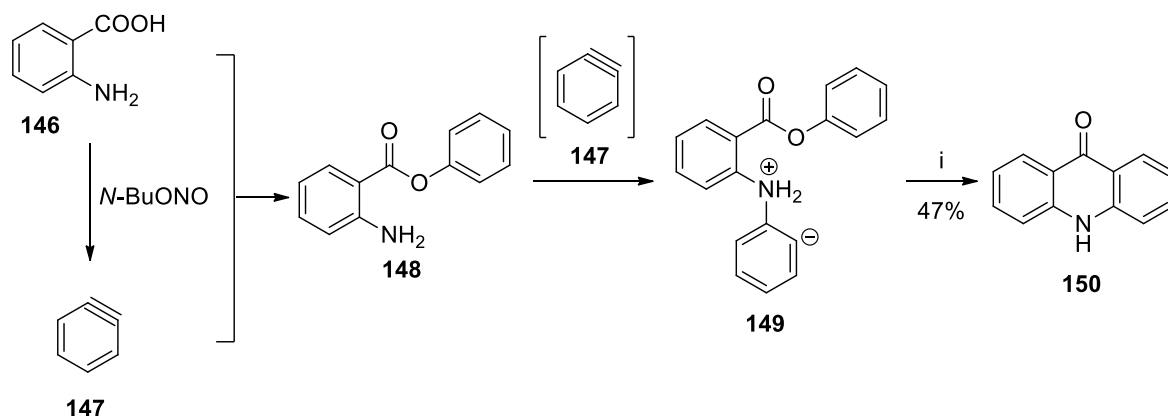
Este método é muito semelhante à condensação de Ullmann anteriormente descrita, sendo, por este motivo, considerada condensação de Ullmann-Jourdan. A condensação de Jourdan consiste na reação de uma anilina **143** com um haleto de arilo **142**, originando a 2-carboxidifenilnilina correspondente **144**. A acridin-9(10*H*)-ona **145** é formada *via* ciclização intramolecular do intermediário **144** (Esquema 14).^[149]



Esquema 14 Reagentes e condições: i. *N,N*-dimetilnilina, aquecimento, 18h; ii. POCl₃, *N,N*-dimetilnilina, 1,2-DCE, refluxo, 1h.

1.3.5.1.3 Síntese *via* reação de derivados do ácido antranílico com benzino

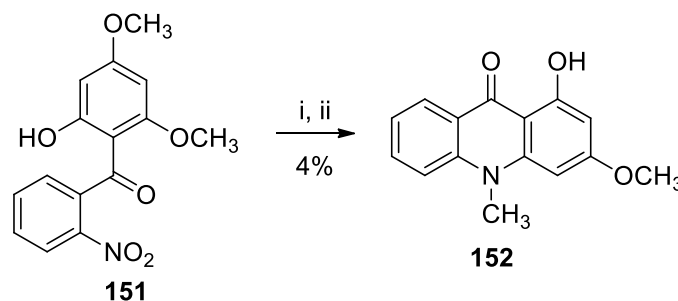
Esta reação envolve a geração do benzino, formado *in situ* através da reação de diazotização do ácido antranílico **146** com o nitrito butílico. O benzino **147** é um intermediário muito instável, sujeito a uma elevada tensão estrutural e dotado de uma ligação tripla muito reativa. De acordo com o mecanismo proposto para esta reação, ocorre a formação do *o*-aminobenzoato **148**, gerado pela reação do ácido antranílico **146** com o benzino **147**. A acridin-9(10*H*)-ona **150** é formada pela ciclização do intermediário **149** (Esquema 15).^[150]



Esquema 15 Reagentes e condições: i. *N*-butilnitrito, THF, 16h.

1.3.5.2 Formação da ligação N₁₀ – C_{4a}

São muitos escassos os exemplos que ilustram a síntese de acridin-9(10*H*)-onas através da formação desta ligação. No esquema 16 é apresentado um exemplo, que consiste na redução das nitrobenzofenonas **151**, seguidas da ciclização do composto intermediário metilado, originando as acridin-9(10*H*)-onas correspondentes **152**.^[151]

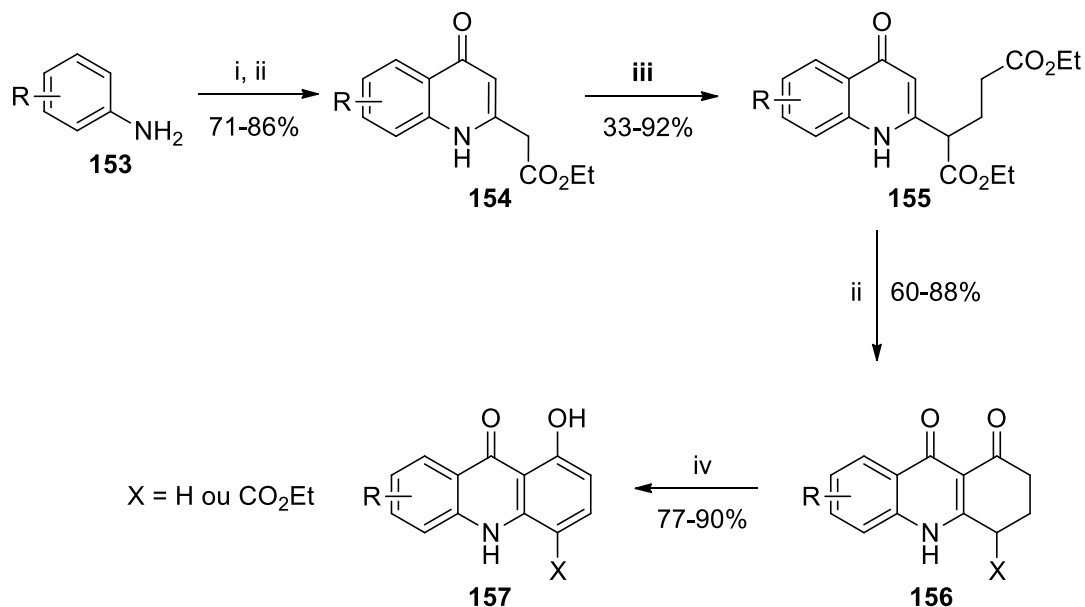


Esquema 16 Reagentes e condições: i. Zn, EtOH, 15°C; ii. MeI, Me₂CO, 56°C.

1.3.5.3 Formação da ligação C₁ – C_{9a}

A condensação de anilinas **153** com 3-oxoglutarato dietílico origina as quinolin-4(1*H*)-onas correspondentes **154**. A adição conjugada de **154** com o acrilato de etilo, origina os adutos correspondentes **155**. Os produtos da adição conjugada sofrem ciclização intramolecular na presença de ácido polifosfórico originando as tetra-hidroacridin-1,9-dionas **156**, que após desidrogenação dão origem às acridin-9(10*H*)-onas correspondentes

157 (Esquema 17). Dependendo das condições experimentais, a função éster pode ser mantida ou eliminada.^[152]



Esquema 17 Reagentes e condições: i. (EtO₂CCH₂)₂CO, CHCl₃, cat. HCl; ii. PPA, 110-120°C; iii. NaOEt, EtOH, seguindo de H₂C=CHCO₂Et, DMSO; iv. 10% Pd/C, Ph₂O, refluxo, 30 min (retenção do éster) ou 60 min (perda do éster).

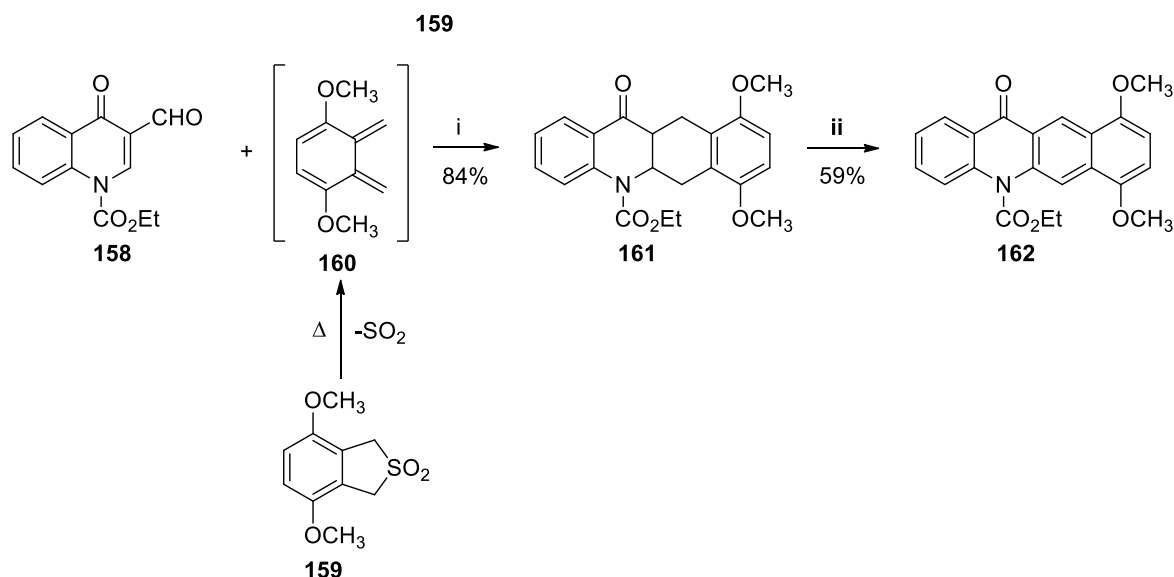
1.3.5.4 Transformação de quinolin-4(1*H*)-onas em acridin-9(10*H*)-onas

São escassos os estudos que abrangem as transformações de quinolin-4(1*H*)-onas em acridin-9(10*H*)-onas, sendo resultado quase exclusivo da investigação do nosso grupo, resultando de estudos de reatividade de quinolin-4(1*H*)-onas e 2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas como dieno, dienófilo e 1,3,5 trieno em reações de Diels-Alder e de electrociclização.

1.3.5.4.1 Reatividade de quinolin-4(1*H*)-onas como dienófilo

A síntese de novas benzo[*b*]acridonas foi descrita pela primeira vez por Seixas e colaboradores (Esquema 18). Este método envolve a reação de Diels-Alder da 1-etoxicarbonil-3-formilquinolin-4(1*H*)-ona **158** com três derivados de *o*-benzoquinodimetanos altamente reativos **160**, obtendo-se os cicloadutos correspondentes **161**. A desidrogenação destes cicloadutos **161** num sistema catalítico de I₂, em refluxo de

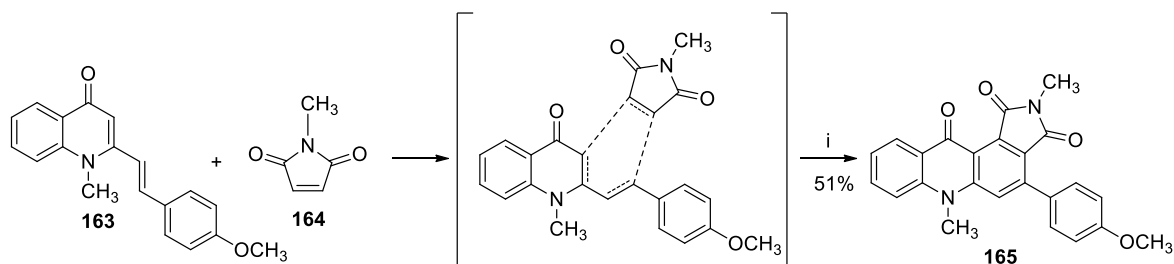
DMSO originou as acridin-9(10*H*)-onas pretendidas **162**.^[23] Como exemplo apresenta-se a reação da quinolin-4(1*H*)-ona **158** com o *o*-benzoquinodimetano **160**, gerado *in situ* a partir do 2,2-dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **159**.



Esquema 18 Reagentes e condições: i. refluxo de 1,2,4-TCB; ii. I₂ (cat.), DMSO.

1.3.5.4.2 Reatividade de quinolin-4(1*H*)-onas como dieno

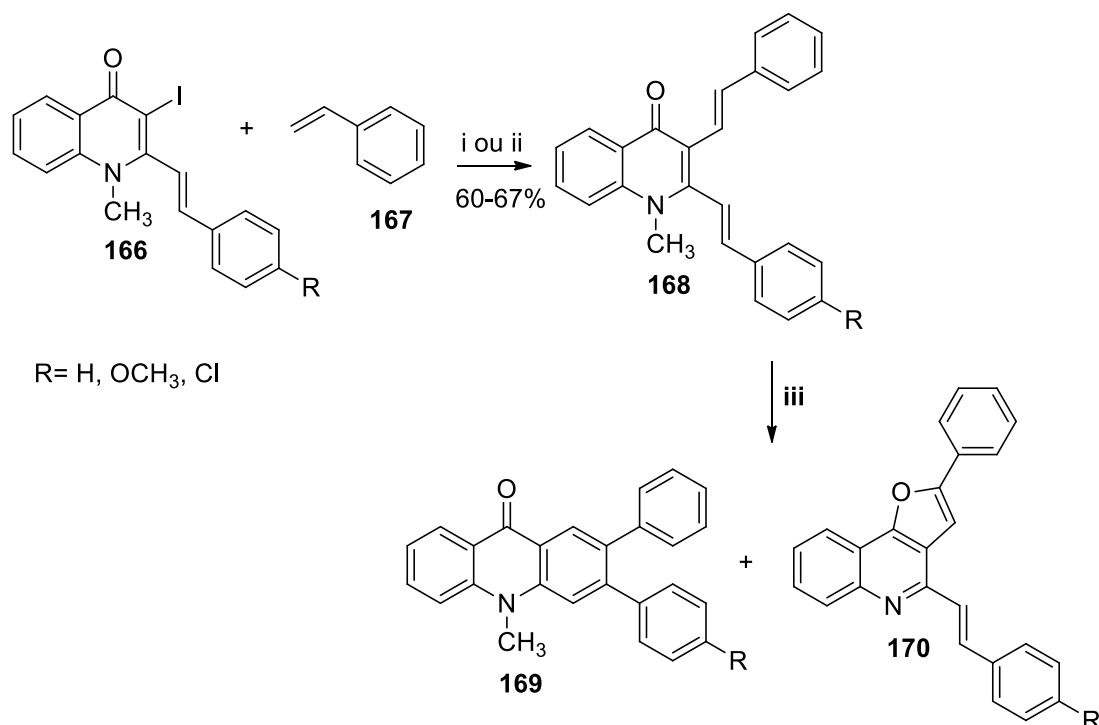
No âmbito da transformação das quinolin-4(1*H*)-onas em acridonas, foi também estudada por Almeida e colaboradores a reatividade de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163**, com um dienófilo altamente reativo, a *N*-metilmaleimida **164**. Foram otimizadas as condições de síntese de 4-fenil-2,6-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*a*]acridin-1,3,11(2*H*,6*H*)-triona **165**, tendo-se avaliado o efeito da presença de diferentes ácidos de Lewis, em refluxo de tolueno e sob atmosfera de azoto, ou alternativamente sob irradiação de micro-ondas (Esquema 19).^[25]



Esquema 19 Reagentes e condições: i. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (cat.), 27h, 180°C

1.3.5.4.3 Reatividade de quinolin-4(1*H*)-onas como 1,3,5-trieno

O último método destas transformações desenvolvido por Silva e colaboradores, envolve a reação de Heck de (*E*)-2-estiril-3-iodo-quinolin-4(1*H*)-onas **166** com o estireno **167**, dando origem às (*E,E*)-2,3-diésterilquinolin-4(1*H*)-onas **168** que sofrem eletrociclização e oxidação *in situ* originando as 2,3-diarilacridin-9(10*H*)-onas **169** (38-40%) e as (*E*)-2-aryl-4-estirilfuro[3,2-*c*]quinolinas **170** (41-56%), como produto secundário (Esquema 20).^[24]



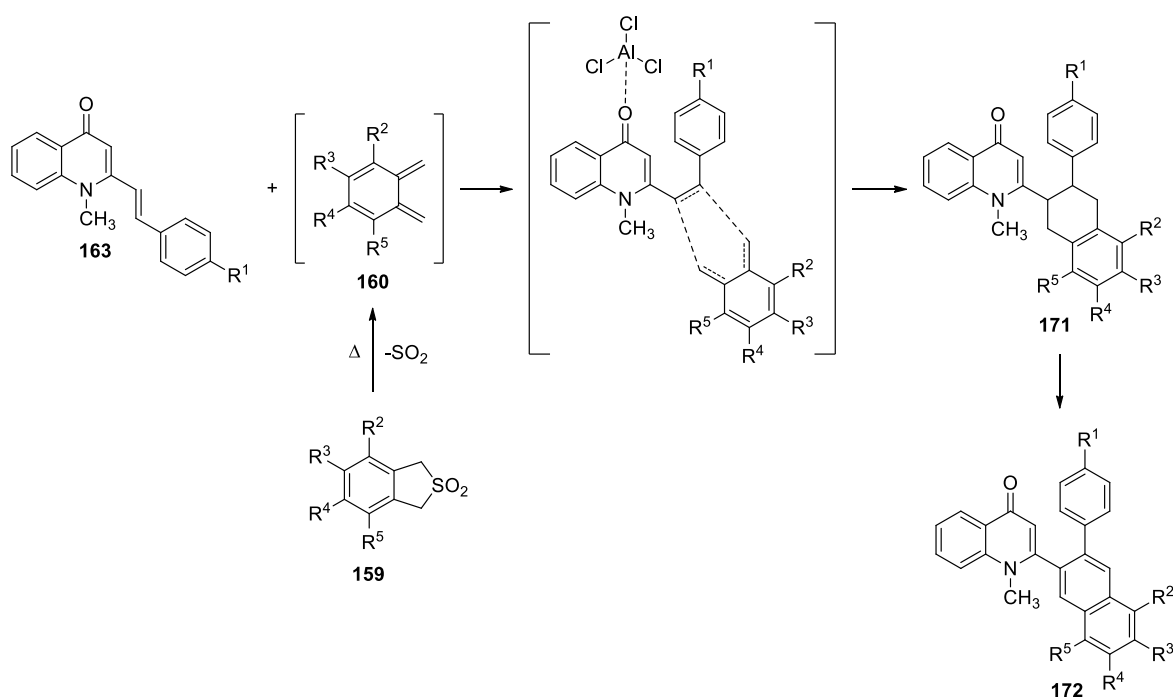
Esquema 20 Reagentes e condições: i. $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ cat., $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$ ou NMP, 100°C, 4h; ii. 1,2,4-TCB, I_2 cat. (10%), PTSA (1 equiv); iii. 1,2,4-TCB, I_2 cat. (10%), PTSA (1 equiv), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ cat., PPh_3 ou $\text{P}(o\text{-tolil})_3$, $\text{Et}_3\text{N}/\text{NMP}$ ou $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$, 100°C, 4h

1.4 Objetivos do trabalho

No seguimento do interesse do nosso grupo de investigação, no desenvolvimento de novas metodologias de síntese e transformação de quinolonas e acridonas, o objectivo geral deste trabalho visa a síntese de novas quinolin-4(1*H*)-onas, a partir de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas e sua transformação em acridonas, *via* diferentes reações pericíclicas.

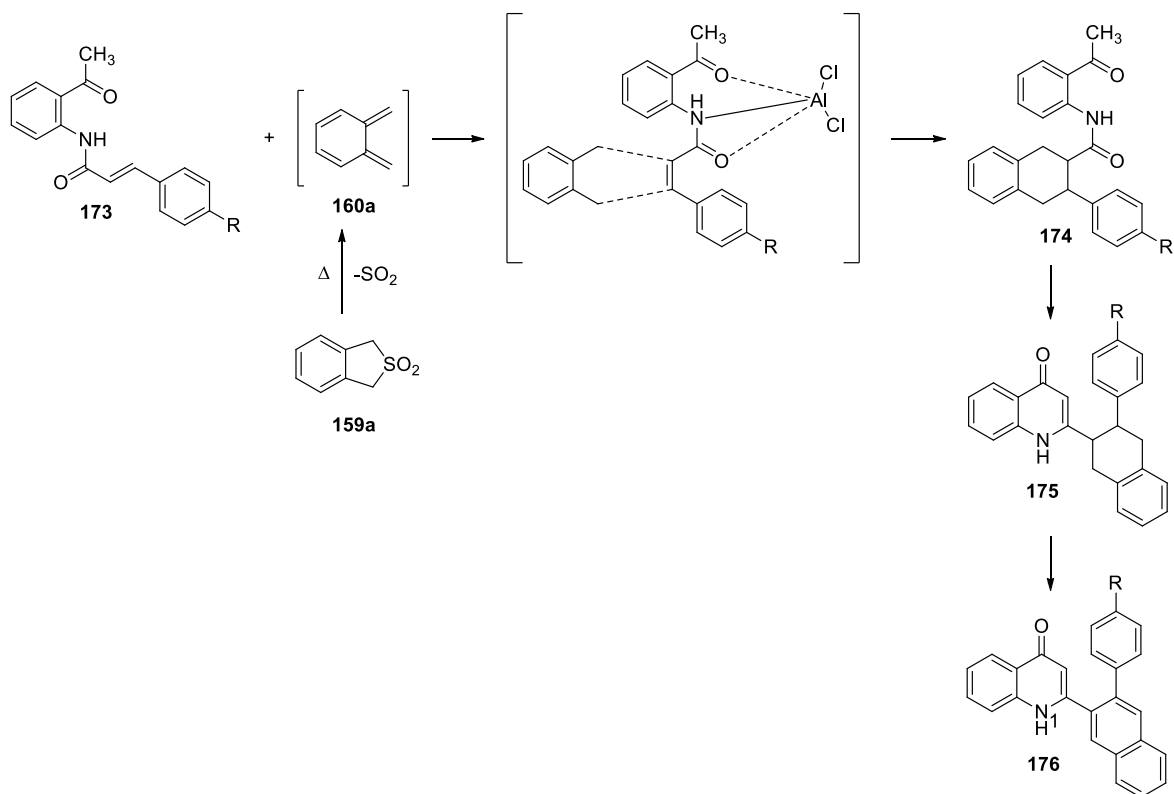
Os objetivos específicos deste projeto são os seguintes:

- Estudar a reatividade de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163**, como dienófilos, em reações de cicloadição Diels-Alder, com *o*-benzoquinodimetanos **160** (Esquema 21).
- Efetuar a desidrogenação dos cicloadutos obtidos em a) **171**, com vista à obtenção de novas 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **172** (Esquema 21).



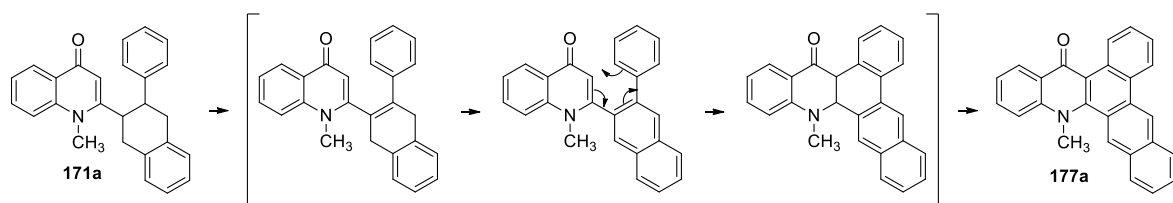
Esquema 21 Rota de síntese proposta para obtenção de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

- c) Estudar a reatividade de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173**, como dienófilos, em reações de cicloadição Diels-Alder, com *o*-benzoquinodimetano **160** (Esquema 22).
- d) Efetuar a ciclização intramolecular em meio alcalino dos cicloadutos obtidos em c) **174** (Esquema 22).
- e) Efetuar a desidrogenação dos cicloadutos obtidos em d) **175**, de modo a obter as correspondentes 2-(3-aryl-naftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas **176**, que podem ser posteriormente funcionalizadas na posição 1, tendo em vista futuras aplicações destes compostos (Esquema 22).



Esquema 22 Rota de síntese proposta para obtenção de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas

- f) Estudar a reatividade da 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a** em reações de fotociclização, com vista à obtenção de novas acridonas, mais concretamente a 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a** (Esquema 23).



Esquema 23 Rota de síntese proposta para a obtenção da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**

- g) Efetuar a caracterização estrutural dos novos compostos sintetizados por ressonância magnética nuclear (RMN) mono- e bidimensional, por espectrometria de massa e massa exata de alta resolução.

1.5 Bibliografia

- [1] Harborne JB, Baxter H, Moss GP (1999) *Phytochemical Dictionary – A Handbook of Bioactive Compounds from Plants*. London: Taylor & Francis. pp. 301-316.
- [2] Dewick PM (2010) *Medicinal Natural Products – A Biosynthetic Approach*. 3rd ed. West Sussex: John Wiley & Sons. pp. 395-398.
- [3] Price JR (1963) Distribution of alkaloids in Rutaceae. *In: Chemical Plant Taxonomy* (Swain T, Ed.) London: Academic Press. pp. 429-452
- [4] Waterman PG, Grundon MF (1985) *Chemistry and Chemical Taxonomy of the Rutales*. London: Academic Press.
- [5] Roberts MF, Wink M (1998) Chapter 1: Introduction. *In: Alkaloids: Biochemistry, Ecology and Medicinal Applications* (Roberts MF, Wink M, Eds.). New York: Plenum Press. pp. 1-7.
- [6] Alagarsamy V (2012) Chapter 5: Alkaloids. *In: Pharmaceutical Chemistry of Natural Products* (Alagarsamy V, Ed.). India: Elsevier. pp. 149-176.
- [7] da Silva MFGF, Fernandes JB, Forim MR, Vieira PC, de Sá ICG (2013) Chapter 24: Alkaloids Derived from Antranilic Acid: Quinolone, Acridone and Quinazoline. *In: Natural Products* Ramawat KG, Mérillon JM (Eds.). Berlin: Springer-Verlag. pp 717-852.
- [8] Drlica K, Zhao X, DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-Quinolones, *Microbiol Mol Biol R*, **1997**, 61, 377-392.
- [9] Hooper DC, Bacterial Topoisomerases, Anti-topoisomerases, and anti-topoisomerase resistance, *Clin Infect Dis*, **1998**, 27, S54-S63.
- [10] Goodhell JR, Madhok AA, Hiasa H, Ferguson DM, Synthesis and evaluation of acridine- and acridone-based anti-herpes agents with topoisomerase activity, *Bioorg Med Chem*, **2006**, 14, 5467-5480.
- [11] Sathish NK, GopKumar P, Prasau VVSR, Kumar SMS, Mayur YC, Synthesis, chemical characterization of novel 1,3-dimethyl acridones as cytotoxic agents, and their DNA-binding studies, *Med Chem Res*, **2010**, 19, 674-689.
- [12] Oettmeier W, Masson K, Sol M, Reil E, Acridones and quinolones as inhibitors of ubiquinone functions in the mitochondrial respiratory chain, *Biochem Soc T*, **1994**, 22, 213-216.

- [13] Siegmund K, Maheshwary S, Narayanan S, Connors W, Riedrich M, Printz M, Richert C, Molecular details of quinolone–DNA interactions: solution structure of an unusually stable DNA duplex with covalently linked nalidixic acid residues and non-covalent complexes derived from it, *Nucleic Acids Res*, **2005**, *33*, 4838-4848.
- [14] Noble CG, Barnard FM, Maxwell A, Quinolone-DNA Interaction: Sequence-Dependent Binding to Single-Stranded DNA Reflects the Interaction within the Gyrase-DNA Complex. *Antimicrob Agents Chemother*, **2003**, *47*, 854-862.
- [15] Hawtin RE, Stockett DE, Byl JAW, McDowell RS, Tan N, Arkin MR, Conroy A, Yang W, Osheroff N, Fox JA, Voreloxin Is an Anticancer Quinolone Derivative that Intercalates DNA and Poisons Topoisomerase II, *PLoS ONE*, **2010**, *5*, 1-10.
- [16] Cholewiński G, Dzierzbicka K, Kolodziejczyk AM, Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: their biological activities and methods of synthesis, *Pharmacol Rep*, **2011**, *63*, 305-336.
- [17] Selvin et al. (1997) United States Patent nr. 5,622,821: Luminescent lanthanide chelates and Methods of use.
- [18] Agiamarnioti K, Triantis T, Papadopoulos K, Scorilas A, 10-(2-biotinyloxyethyl)-9-acridone. A novel fluorescent label for (strept)avidin-biotin based assays, *J Photochem Photobiol A*, **2006**, *181*, 126-131.
- [19] Denny WA (2003) Chapter 18: Acridine-4-Carboxamides and the Concept of Minimal DNA Intercalators. *In: Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes* (Demeunynck M, Bailly C, Wilson WD, Eds.) West Sussex: Wiley-VCH. pp. 482–502.
- [20] Palumbo M, Gatto B, Sissi C (2003) Chapter 19: DNA Topoisomerase-Targeted Drugs. *In: Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes* (Demeunynck M, Bailly C, Wilson WD, Eds.). West Sussex: Wiley-VCH. pp. 503–537.
- [21] Boteva AA, Krasnykh OP, The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (Review), *Chem Heterocycl Comp*, **2009**, *45*, 757-785.
- [22] Kumar R, Kumari M, Chemistry of Acridone and its analogues: A Review, *J Chem Pharm Res*, **2011**, *3*, 217-230.
- [23] Seixas RSG, Silva AMS, Pinto DCGA, Cavaleiro JAS, A new synthesis of benzo[*b*]acridones, *Synlett*, **2008**, *20*, 3193-3197.

- [24] Silva VLM, Silva AMS, Cavaleiro JAS, New Synthesis of 2,3-Diarylacridin-9(10*H*)-ones and (*E*)-2-Phenyl-4-styrylfuro[3,2-*c*]quinolines, *Synlett*, **2010**, 17, 2565-2570.
- [25] Almeida AIS, Silva VLM, Silva AMS, Pinto DCGA, Cavaleiro JAS, Diels-Alder reactions of (*E*)-2-styrylquinolin-4(1*H*)-ones with *N*-methylmaleimide: new synthesis of acridin-9(10*H*)-ones. *Synlett*, **2012**, 23, 889-892.
- [26] Favre HA, Powell WH (2013) Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names. London: Royal Society of Chemistry.
- [27] s/a (2010) Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos – Tradução Portuguesa nas Variantes Europeia e Americana. Lisboa: Lidel. pp. 160-70.
- [28] Grundon MF, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1984**, 1, 195-200.
- [29] Grundon MF, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1985**, 2, 393-400.
- [30] Grundon MF, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1987**, 4, 225-236.
- [31] Grundon MF, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1988**, 5, 293-307.
- [32] Grundon MF, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1990**, 7, 131-138.
- [33] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1991**, 8, 53-68.
- [34] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1992**, 9, 25-35.
- [35] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1993**, 10, 99-108.
- [36] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1994**, 11, 163-172.
- [37] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1995**, 12, 77-89.

- [38] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1995**, *12*, 465-475.
- [39] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1997**, *14*, 11-20.
- [40] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1997**, *14*, 605-618.
- [41] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1998**, *15*, 595-606.
- [42] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **1999**, *16*, 697-709.
- [43] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2000**, *17*, 603-620.
- [44] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2001**, *18*, 543-559.
- [45] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2002**, *19*, 742-760.
- [46] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2003**, *20*, 476-493.
- [47] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2004**, *21*, 650-668.
- [48] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2005**, *22*, 627-646.
- [49] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2007**, *24*, 223-246.
- [50] Michael JP, Quinoline, quinazoline & acridone alkaloids, *Nat Prod Rep*, **2008**, *25*, 166-187.
- [51] Leete E, Alkaloid Biosynthesis, *Annu Rev Plant Physiol*, **1967**, *18*, 179-196.
- [52] Al-Kkalil S, Alkofahi A, El-Eisawi D, Al-Shibib A, Transitorine, a New Quinoline Alkaloid from *Ephedra transitoria*, *J Nat Prod*, **1998**, *61*, 262-263.
- [53] Al-Kkalil S, Alkofahi A, El-Eisawi D, Al-Shibib A, Transitorine, a New Quinoline Alkaloid from *Ephedra transitoria*, *J Nat Prod*, **1999**, *62*, 1214-1214.

- [54] Real MD, Ferré J, Distribution of xanthurenic acid glucoside in species of the genus *Drosophila*, *Insect Biochem*, **1989**, *19*, 111-115.
- [55] Norte M, Rodriguez ML, Fernández JJ, Eguren L, Estrada DM, Aplysinadiene and (r,r) 5 [3,5-dibromo-4-[(2-oxo-5-oxazolidinyl)] methoxyphenyl]-2-oxazolidinone, two novel metabolites from *Aplysina aerophoba* syntheses, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4973-4980.
- [56] Thoms C, Wolff M, Padmakumar K, Ebel R, Proksch P, Chemical Defense of Mediterranean Sponges *Aplysina cavernicola* and *Aplysina aerophoba*, *Z Naturforsch C*, **2004**, *59c*, 113-122.
- [57] Yang X-W, Zhang H, Li M, Du L-J, Yang Z, Xiao S-Y, Studies on the alkaloid constituents of *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth var. *bodinaieri* (Dode) Huang and their acute toxicity in mice, *J Asian Nat Prod Res*, **2006**, *8*, 697-703.
- [58] Kim Y-C, Kim N-Y, Jeong S-J, Sohn D-H, Miyamoto T, Higuchi R, Biologically active quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* on *Artemia salina*, **1998**, *Planta Med*, *64*, 490-490.
- [59] Lee HS, Oh WK, Choi HC, Lee JW, Kang DO, Park CS, Mheen T-I, Ahn JS, () Inhibition of Angiotensin II Receptor Binding by Quinolone Alkaloids from *Evodia rutaecarpa*, *Phytother Res*, **1998**, *12*, 212-214.
- [60] Dekker KA, Inagaki T, Gootz TD, Huang LH, Kojima Y, Kohlbrenner WE, Matsunaga Y, McGuirk PR, Nomura E, Sakakibara T, Sakemi S, Suzuki Y, Yamauchi Y, Kojima N, New quinolone compounds from *Pseudonocardia* sp. with selective and potent anti-*Helicobacter pylori* activity: taxonomy of producing strain, fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities. *J Antibiot*, **1998**, *51*, 145-152.
- [61] Santos CS, Januário AH, Vieira PC, Fernandes JB, da Silva MFGF, Pirani JR, Cycloartane triterpenoid and alkaloids from *Almeidea* spp., *J Braz Chem Soc*, **1998**, *9*, 39-42.
- [62] Mitaku S, Skaltsounis AL, Tillequin F, Koch M, Pusset J, Chauviere G, Alcaloides de *Geijera balansae*, *J Nat Prod*, **1985**, *48*, 772-777.
- [63] Grundon MF (1983) The Alkaloids. Vol. 13. London: Royal Society of Chemistry. pp. 113-113.

- [64] Wu TS, Alkaloids and coumarins of *Skimmia reevesiana*, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 873-875.
- [65] Rapaport H, Holden VI, Alkaloids of *Balfourodendron riedelianum*. Balfourodine and Isobalfourodine, *J Am Chem Soc*, **1960**, 82, 4395-4404.
- [66] Kincl FA, Romo J, Rosenkranz G, Sondheimer F, The constituents of *Casimiroa edulis* Llave et Lex. Part I. The seed. *J Chem Soc*, **1956**, 4163-4169; Boyd DR, Grundon MF, Quinoline alkaloids. Part X. (+)-Platydesminium salt and other alkaloids from *Skimmia japonica* Thunb. The synthesis of edulinine, *J Chem Soc C: Organic*, **1970**, 556-558.
- [67] Lima MP, Rosas LV, da Silva MFGF, Ferreira AG, Fernandes JB, Vieira PC, Alkaloids from *Spathelia excelsa*: their chemosystematic significance, *Phytochemistry*, **2005**, 66, 1560-1566.
- [68] Winter RW, Kelly JX, Smilkstein MJ, Dodean R, Hinrichs D, Riscoe MK Antimalarial quinolones: Synthesis, potency, and mechanistic studies, *Exp Parasitol*, **2008**, 118, 487-489.
- [69] Brighty KE, Gootz TD (2000) Chapter 2: Chemistry and Mechanism of Action. In: The Quinolones (Andriole VT, Ed.). London: Academic Press.
- [70] Albrecht R, Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type, *Prog Drug Res*, **1977**, 21, 9-104.
- [71] Moellering Jr RC, The place of quinolones in everyday clinical practice, *Chemotherapy*, **1996**, 42, 54-61.
- [72] Rádl S, From chloroquine to antineoplastic drugs? The story of antibacterial quinolones, *Arch Pharm Res*, **1996**, 329, 115-119.
- [73] Koga H, Itoh A, Muryama S, Suzue S, Irikura T, Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J Med Chem*, **1980**, 23, 1358-1363.
- [74] Domagala JM, Hanna LD, Heifetz, CL, Hutt MP, Mich TF, Sanchez JP, Solomon M, New structure activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme: The development and application of a DNA gyrase assay. *J Med Chem*, **1986**, 29, 394-404.
- [75] Wise R, Lister D, McNulty CAM, Griggs D, Andrews JM, The comparative pharmacokinetics of five quinolones, *J Antimicrob Chemother*, **1986**, 28, 71-81.

- [76] Hooper DC, Wolfson JS, The fluoroquinolones: Pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, **1985**, 28, 716-721.
- [77] Wolfson JS, Hooper DC, The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity *in vitro*, *Antimicrob Agents Chemother*, **1985**, 28, 581-586.
- [78] Monk JP, Campoli-Richards DM, Ofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs*, **1987**, 33, 346-391.
- [79] Wise R, Andrews JM, Mathews R, Wolstenholme M, The *in vitro* activity of two new quinolones: Rufloxacin and MF 961. *J Antimicrob Chemother*, **1992**, 29, 649-660.
- [80] Culbertson TP, Domagala JM, Hagen SE, Hutt MP, Nichols JB, Mich TF, Sanchez JP, Schroeder MC, Solomon M, Worth DF (1989) Structure-activity relationships of the quinolone antibacterials: The nature of the C7-side chain. *In: International Telesymposium on Quinolones* (Fernandes PB, Ed.) J.R. Prous Science Publishers, Barcelona. pp. 47-71.
- [81] Ball P, Fernald A, Tillotson G, Therapeutic advances of new fluoroquinolones, *Expert Opin Investig Drugs*, **1998**, 7, 761-783.
- [82] Sissi C, Palumbo M, The quinolone family: from antibacterial to anticancer agents, *Curr Med Chem*, **2003**, 3, 439-450.
- [83] Chu DT, Hallas R, Tanaka SK, Alder J, Balli D, Plattner JJ, Synthesis and antitumour activities of tetracyclic quinolone antineoplastic agents, *Drugs Exp Clin Res*, **1994**, 20, 177-183.
- [84] Chu DT, Hallas R, Clement JJ, Alder J, McDonald E, Plattner JJ, Synthesis and antitumour activities of quinolone antineoplastic agents, *Drugs Exp Clin Res*, **1992**, 18, 275-282.
- [85] Abbas JA, Stuart RK, Vosaroxin: a novel antineoplastic quinolone, *Expert Opin Investig Drugs*, **2012**, 21, 1223-1233.
- [86] Pádua MM (2009) Patologia Clínica para Técnicos (Tomo I) – Bacteriologia. Lisboa: Lusociência. pp. 117-144.
- [87] Azevedo C (1999) Biologia Celular e Molecular. 3ª edição. Lisboa: Lidel.

- [88] Hirano J, Hamase K, Akita T, Zaitsev K, Structural and photophysical properties of novel dual fluorescent compounds, 1-aryl-substituted 6-methoxy-4-quinolones, *Luminescence*, **2008**, 23, 350-355.
- [89] Polishchuk AV, Karaseva ET, Emelina TB, Karasev VE, Spectroscopic and photophysical properties of protonated forms of some fluoroquinolones in solutions, *J Fluoresc*, **2012**, 22, 373-379.
- [90] Albini A, Monti S, Photophysics and photochemistry of fluoroquinolones. *Chem Soc Rev*, **2003**, 32, 238-250.
- [91] Lins GOW, Campo LF, Rodembusch FS, Stefani V, Novel ESIPT fluorescent benzazolyl-4-quinolones: Synthesis, spectroscopic characterization and photophysical properties, *Dyes Pigments*, **2010**, 84, 114-120.
- [92] Torii S, Okumoto H, Xu LH, Sadakane M, Shostakovskiy MV, Ponomarev MV, Kalinin VN, Syntheses of chromones and quinolones via Pd-catalyzed carbonylation of o-iodophenols and anilines in the presence of acetylenes, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6773-6784.
- [93] Kalinin VN, Shostakovskiy MV, Ponomarev AB, A new route to 2-aryl-4-quinolones via palladium-catalyzed carbonylative coupling of o-iodoanilines with terminal arylacetylenes, *Tetrahedron Lett*, **1992**, 33, 373-376.
- [94] Tois J, Vahermo M, Koskinen A, Novel and convenient synthesis of 4(1H)quinolones, *Tetrahedron Lett*, **2005**, 46, 735-737.
- [95] Mitsos C, Zografos A, Igglessi-Markopoulou, Reactions of N-hydroxysuccinimide esters of anthranilic acids with anions of β -keto esters. A new route to 4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid derivatives, *Chem Pharm Bull*, **2000**, 48, 211-214.
- [96] Tollari S, Cenini S, Ragaini F, Cassar L, Intramolecular Amination of Olefins. Synthesis of 2-Substituted-4-quinolones from 2-Nitrochalcones catalysed by Ruthenium, *Chem Commun*, **1994**, 15, 1741-1742.
- [97] Beney C, Hadjeri M, Mariotte A-M, Boumendjel A, A convenient method for the synthesis of 3,5,7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones, *Tetrahedron Lett*, **2000**, 41, 7037-7039.
- [98] Fuson RC, Burness DM, A new synthesis of 2-aryl-4-hydroxyquinolines, *J Am Chem Soc*, **1946**, 68, 1270-1272.

- [99] Ogata Y, Kawasaki A, Tsujimura K, Kinetics and mechanism of the formation of 4-hydroxyquinoline from methyl anthranilate, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 2765-2770.
- [100] Stern E, Millet R, Depreaux P, Henichart JP, A versatile and efficient synthesis of 3-aryl-1,4-dihydroquinolin-4-ones, *Tetrahedron Lett*, **2004**, 45, 9257-9259.
- [101] Luo F-T, Ravi VK, Xue C, The novel reaction of ketones with *o*-oxazoline-substituted anilines, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 9365-9372.
- [102] Wang M-X, Liu Y, Huang Z-T, Novel and convenient synthesis of polyfunctionalized quinolines, quinolones and their annulation reactions, *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42, 2553-2555.
- [103] Conrad M, Limpach L, Synthese von Chinolin-Derivaten mittelst Acetessigester, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1891**, 24, 2990-2992.
- [104] Zewge D, Chen C-Y, Deer C, Dormer PG, Hughes DL, A Mild and Efficient Synthesis of 4-Quinolones and Quinolone Heterocycles, *J Org Chem*, **2007**, 72, 4276-4279.
- [105] Cecchetti V, Fravolini A, Palumbo M, Sissi C, Tabarrini O, Terni P, Xin T, Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy, *J Med Chem*, **1996**, 39, 4952-4957.
- [106] Molinski TF Marine pyridoacridine alkaloids: structure, synthesis, and biological chemistry. *Chem Rev*, **1993**, 93, 1825-1838.
- [107] Huges GK, Lahey FN, Price JR, Webb LJ, Alkaloids of the Australian Rutaceae, *Nature*, **1948**, 162, 223-224.
- [108] Svoboda GH, Poore GA, Simpson PJ, Bodor GB, Alkaloids of *Acronychia baueri*. I. Isolation of the Alkaloids and a Study of the Antitumor and Other Biological Properties of Acronycine, *J Pharm Sci*, **1966**, 55, 758-768.
- [109] Gout PW, Dunn BP, Beer CT, Effect of Acronycine on Nucleic Acid Synthesis and Population Growth in Mammalian Tumor Cell Cultures, *J Cell Physiol*, **1971**, 78, 127-138.
- [110] Schneider J, Evans EL, Grunberg E, Fryer RI, Synthesis and Biological Activity of Acronycine Analogues, *J Med Chem*, **1972**, 15, 266-270.
- [111] Funayama S, Cordell GA, Chemistry of acronycine IV. Minor constituents of acronine and the phytochemistry of the genus *Acronychia*, *J Nat Prod*, **1984**, 47, 285-291.

- [112] Wu T-S, Furukawa H, Kuoh C-S, Hsu KS, Acridone alkaloids 9. Chemical constituents of *Glycosmis citrifolia* structures of novel linear pyrano acridones furo acridones and other new acridone alkaloids, *J Chem Soc Perk Trans 1*, **1983**, 1681-1688.
- [113] Wu T-S, Kuoh C-S, Furukawa H, Acridone alkaloids. VI. The constituents of *Citrus depressa*. Isolation and structure elucidation of new acridone alkaloids from *Citrus* genus, *Chem Pharm Bull*, **1983**, 31, 895-900.
- [114] Wu T-S, Baiyumine-A and -B, two acridone alkaloids from *Citrus grandis*, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 871-872.
- [115] Qin DK, N-acridone alkaloid from the Chinese drug "tung-feng-jie" (*Atalantia buxifolia*), *Yao Xue Xue Bao*, **1986**, 21, 683-685.
- [116] Wu T-S, Alkaloids and coumarins of *Citrus grandis*, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 3717-3718.
- [117] Ju-ichi M, Inoue M, Kajiura, Omura M, Ito C, Futukawa H, The structure of acrimarines, the first naturally occurring acridone-coumarin dimers, *Chem Pharm Bull*, **1988**, 36, 3202-3205.
- [118] Furukawa H, Natsucitrine I natsucitrine II new acridone alkaloids from *Citrus natsudaoidai*, *Heterocycles*, **1985**, 23, 1131-1134.
- [119] Ahsan M, Gray AI, Waterman PG, Armstrong JA, 4-Quinolinone, 2-Quinolinone, 9-Acridanone and Furoquinoline alkaloids from the aerial parts of *Borinia bowmanii*, *J Nat Prod*, **1994**, 57, 670-672.
- [120] Ahsan M, Gray AI, Leach G, Waterman PG, Quinolone and acridone alkaloids from *Boronia lanceolata*, *Phytochemistry*, **1993**, 33, 1507-1510.
- [121] Baumert A, Maier W, Matern U, Schmidt J, Schumann B, Gröger D, D. Acridone alkaloids from cell suspension cultures of *Thamnosma montana*, *Planta Med*, **1994**, 60, 143-145.
- [122] Wu T-S, Kuoh C-S, Furukawa H, Acridone alkaloids and a coumarin from *Citrus grandis*, *Phytochemistry*, **1983**, 22, 1493-1497.
- [123] Wu T-S, Furukawa H, Acridone alkaloids. VII. Constituents of *Citrus sinensis* Osbeck var. *brasiliensis* Tanaka. Isolation and characterization of three new acridone alkaloids, and a new coumarin, *Chem Pharm Bull*, **1983**, 31, 901-906.

- [124] Weniger B, Um B-H, Valentin A, Estrada A, Lobstein A, Anton R, Maillé M, Sauvain M, Bioactive acridone alkaloids from *Swinglea glutinosa*, *J Nat Prod*, **2001**, *64*, 1221-1223.
- [125] Furukawa H, Ito C, Mizuno T, Ju-ichi M, Inoue M, Kajiura I, Omura M, Spectrometric elucidation of acrimarines, the first naturally occurring acridone–coumarin dimers, *J Chem Soc Perk Trans I*, **1990**, 1593-1599.
- [126] Takemura Y, Takaya J, Ju-ichi M, Omura M, Ito C, Furakawa H, Two New Acridone Alkaloids from the Roots of Marsh Grapefruit, *Heterocycles*, **1996**, *43*, 2483-2486.
- [127] Ju-ichi M, Takemura Y, Kuwahara J, Omura M, Ito C, Furukawa H, Structures of Neoacrimarines-F and -G, Two New Acridone-Coumarin Dimers from *Citrus* Plants, *Heterocycles*, **1997**, *45*, 1411-1414.
- [128] Sepúlveda CS, Fascio ML, García CC, D'Accorso NB, Damonte EB, Acridones as antiviral agents: synthesis, chemical and biological properties, *Curr Med Chem*, **2013**, *20*, 2402-2414.
- [129] Sepúlveda CS, Fascio ML, Mazzucco MB, Palacios ML, Pellón RF, García CC, D'Accorso NB, Damonte EB, Synthesis and evaluation of *N*-substituted acridones as antiviral agents against haemorrhagic fever viruses, *Antiviral Chem Chemother*, **2008**, *19*, 41-47.
- [130] Sepúlveda CS, García CC, Fascio ML, D'Accorso NB, Palacios MLD, Pellón RF, Damonte EB, Inhibition of Junin virus RNA synthesis by an antiviral acridone derivative, *Antiviral Res*, **2012**, *93*, 16-22.
- [131] Tabarrini O, Manfroni G, Fravolini A, Cecchetti V, Sabatini S, De Clercq E, Rozenski J, Canard B, Dutartre H, Paeshuyse J, Neyts J, Synthesis and anti-BVDV activity of acridones as new potential antiviral agents, *J Med Chem*, **2006**, *49*, 2621-2627.
- [132] Goodell JR, Madhok AA, Hiasa H, Ferguson DM, Synthesis and evaluation of acridine- and acridone-based anti-herpes agents with topoisomerase activity, *Bioorg Med Chem*, **2006**, *14*, 5467-5480.
- [133] Bastow KF, New acridone inhibitors of human herpes virus replication, *Curr Drug Targets - Infect Disord*, **2004**, *4*, 323-330.

- [134] Belmont P, Bosson J, Godet T, Tiano M, Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods: Where are we now?, *Anti-Cancer Agents Med Chem*, **2007**, 7, 139-69.
- [135] Tabarrini O, Cecchetti V, Fravolini A, Nocentini G, Barzi A, Sabatini S, Miao H, Sissi C, Design and synthesis of modified quinolones as antitumoral acridones, *J Med Chem*, **1999**, 42, 2136-2144.
- [136] Réthy B, Hohmann J, Minorics R, Varga A, Ocsovszki I, Molnár J, Juhász K, Falkay G, Zupkó I, Antitumour Properties of Acridone Alkaloids on a Murine Lymphoma Cell Line, *Anticancer Res*, **2008**, 28, 2737-2744.
- [137] Su TL, Köhler B, Chou T-C, Chun MW, Watanabe KA, Synthesis of the Acridone Alkaloids Glyfoline and Congeners. Structure-Activity Relationship Studies of Cytotoxic Acridones, *J Med Chem*, **1992**, 35, 2703-2710.
- [138] Cholody W *et al* (2002) Patent Nr. WO2001066545 A3. 1,8-Naphthalimide imidazo[4,5,1-*de*]acridones with anti-tumor activity.
- [139] Kelly JX, Smilkstein MJ, Cooper RA, Lane KD, Johnson RA, Janowsky A, Dodean RA, Hinrichs DJ, Winter R, Riscoe M Design, Synthesis, and Evaluation of 10-N-Substituted Acridones as Novel Chemosensitizers in *Plasmodium falciparum*, *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51, 4133-4140.
- [140] Kelly JX, Smilkstein MJ, Brun R, Wittlin S, Cooper RA, Lane KD, Janowsky A, Johnson RA, Dodean RA, Winter R, Hinrichs DJ, Riscoe MK, Discovery of dual function acridones as a new antimalarial chemotype, *Nature*, **2009**, 459, 270-273.
- [141] dos Santos DAPI, Vieira PC, da Silva MFGF, Fernandes JB, Rattray L, Croft SL, Antiparasitic activities of acridone alkaloids from *Swinglea glutinosa* (Bl.) Merr., *J Braz Chem Soc*, **2009**, 20, 644-651.
- [142] Basco LK, Mitaku S, Skaltsounis AL, Ravelomanantsoa N, Tillequin F, Koch M, Bras J, *In vitro* activities of furoquinoline and acridone alkaloids against *Plasmodium falciparum*, *Antimicrob Agents Chemother*, **1994**, 38: 1169-1171.
- [143] Smith JA, West RM, Allen M, Acridones and Quinacridones: Novel Fluorophores for Fluorescence Lifetime Studies, *J Fluoresc*, **2004**, 14, 151-171.
- [144] Saito Y, Hanawa K, Kawasaki N, Bag SS, Saito I, Acridone-labeled Base-discriminating Fluorescence (BDF) Nucleoside: Synthesis and Their Photophysical Properties, *Chem Lett*, **2006**, 35, 1182-1183.

- [145] Wong WY, Choi KH, Lin ZY, Syntheses, structures and photophysical properties of metal carbonyl clusters with dansyl and acridone luminophores, *Eur J Inorg Chem*, **2002**, 8, 2112-2120.
- [146] Mann FG, Saunders BC (2007) Practical Organic Chemistry. A New Impression Publication. 4th ed. pp. 217-217.
- [147] Brennan ST, Colbry NL, Leeds RL, Leja B, Priebe SR, Reily MD, Showalter HDH, Uhlenhof SE, Atwell GJ, Denny WA Anticancer anilinoacridines. A process synthesis of the disubstituted amsacrine analog CI-921, *J Heterocyclic Chem*, **1989**, 26, 1469-1476.
- [148] Mietzsch et al (1938) United States Patent Nr. 2113357.
- [149] Capps DB, Dunbar J, Kesten SR, Shillis J, Werbel LM, Plowman J, Ward DL, 2-(aminoalkyl)-5-nitropyrzolo[3,4,5-*kl*]acridines, a new class of anticancer agents, *J Med Chem*, **1992**, 35, 4770-4778.
- [150] Ho T-L, Jou D-G, Generation of 9(10*H*)-Acridone from Anthranilic Acid, *J Chin Chem Soc*, **2001**, 48, 81-88.
- [151] Reisch J, Mester I, Kapoor SK, Rózsa Z, Szendrei K, Studies in the Field of Natural Product Chemistry, 80 – Cyclization Reactions and Claisen Rearrangements of 3-*O*-Substituted 1,3-Dihydroxy-10-methyl-9(10*H*)-acridinones — Synthesis of Furacridone, *Liebigs Ann Chem*, **1981**, 1981, 85-91.
- [152] Chen J-J, Deady W, Mackay MF, Synthesis of some acridone alkaloids and related compounds, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 12717-12728.

Capítulo 2

Síntese de quinolin-4(1*H*)-onas e acridonas

2.1	Preâmbulo	53
2.2	Reações de Diels-Alder	54
2.3	Síntese de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas	57
2.4	Síntese de (<i>E</i>)-2-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	60
2.5	Síntese de 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofenos	63
2.6	Síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	69
2.7	Síntese de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	74
2.8	Síntese de <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas.....	78
2.9	Síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 2-(3-aryl-naftalen-2-il)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	82
2.10	Síntese da 15-metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15 <i>H</i>)-ona	83
2.11	Bibliografia.....	86

2.1 Preâmbulo

Este capítulo versa dois tipos de transformações pericíclicas, nomeadamente a cicloadição de Diels-Alder e a fotociclização de sistemas 1,3,5-triênicos, no âmbito do desenvolvimento de novos métodos de síntese de quinolin-4(1*H*)-onas e sua transformação em novas acridonas.

Os métodos sintéticos descritos neste capítulo incluem a preparação de oito dienófilos que serão posteriormente usados na reação de Diels-Alder, nomeadamente de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas e (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas, cuja síntese foi previamente estudada e descrita pelo nosso grupo de investigação.

Os 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos, precursores dos *o*-benzoquinodimetanos, dienos muito reactivos, usados nas reações de Diels-Alder, foram sintetizados por metodologias convencionais e paralelamente foi desenvolvida uma nova metodologia de síntese destes compostos, em colaboração com outro grupo de investigação.

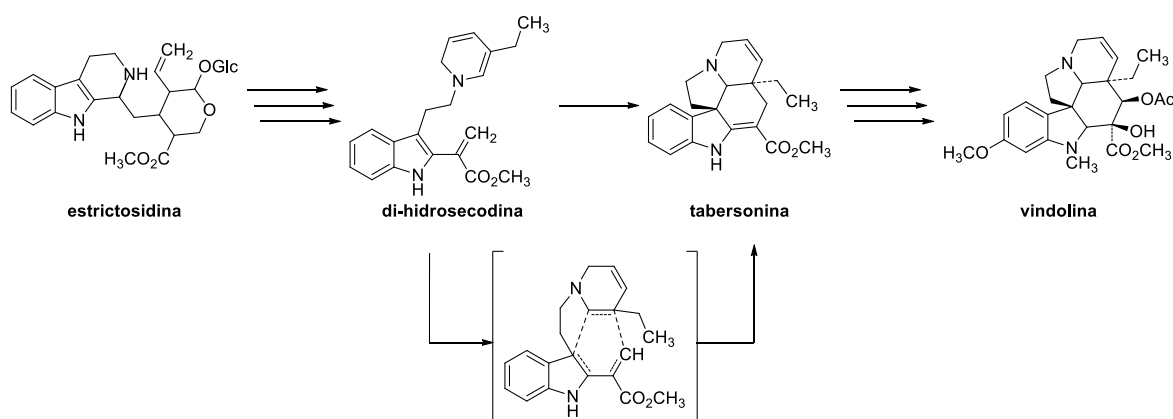
No âmbito do estudo da reatividade de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas como dienófilos com diferentes *o*-benzoquinodimetanos, será apresentada a síntese de novas 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e a desidrogenação destes cicloadutos, dando origem a novas 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas.

Também será reportada a síntese de *N*-(2-acetilfenil)-3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas, *via* reação de Diels-Alder com o *o*-benzoquinodimetano. Posteriormente vão ser estudadas as condições de ciclização destes cicloadutos, precursores de Camps, com vista à obtenção de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas, não derivatizadas na posição 1. Alguns estudos de desidrogenação destes compostos também serão mencionados.

Finalmente, são apresentados os estudos de fotociclização da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona, com vista à obtenção da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona.

2.2 Reações de Diels-Alder

As reações de cicloadição do tipo Diels-Alder constituem uma das transformações pericíclicas mais importantes na síntese de produtos naturais, permitindo a formação de 2 novas ligações C-C e a construção de um novo anel, num único passo.^[1] A importância destas reações, descritas pela primeira vez em 1928, foi reconhecida com a atribuição de um prémio Nobel ao Professor Otto Diels e a um dos seus alunos de doutoramento, Kurt Alder, em 1950. Atualmente, estas reações consistem um dos métodos sintéticos mais frequentemente utilizados em química orgânica para a construção de anéis de seis lados insaturados, embora também esteja envolvida em processos biossintéticos na Natureza (Esquema 24).^[2]



Esquema 24 Biossíntese da vindolina, *via* reação de Diels-Alder

2.2.1 Considerações mecanísticas

A reação de Diels-Alder mais comum consiste numa cicloadição do tipo [4+2], entre um dieno conjugado 1,3 (4 electrões π) e um dienófilo (2 electrões π), na qual ocorre uma interação entre as orbitais moleculares LUMO (do dienófilo) e HOMO (do dieno). À semelhança das restantes reações pericíclicas, estas cicloadições não têm intermediários, são caracterizadas por estados de transição cíclicos, nos quais existe uma sobreposição contínua de um arranjo de orbitais dispostas em anel. Estes processos ocorrem numa única etapa, sem intervenção de espécies intermediárias através de um mecanismo concertado (resultado de um arranjo cíclico de electrões). As novas ligações σ carbono-carbono e a nova ligação π são formadas e as três ligações π dos reagentes são quebradas

simultaneamente. As reações de Diels-Alder caracterizam-se também por serem estereoespecíficas, sendo a formação do cicloaduto *endo* mais favorável.^[3,4] A selectividade destas reações está relacionada com o π -stacking do dienófilo ao dieno (Figura 13).

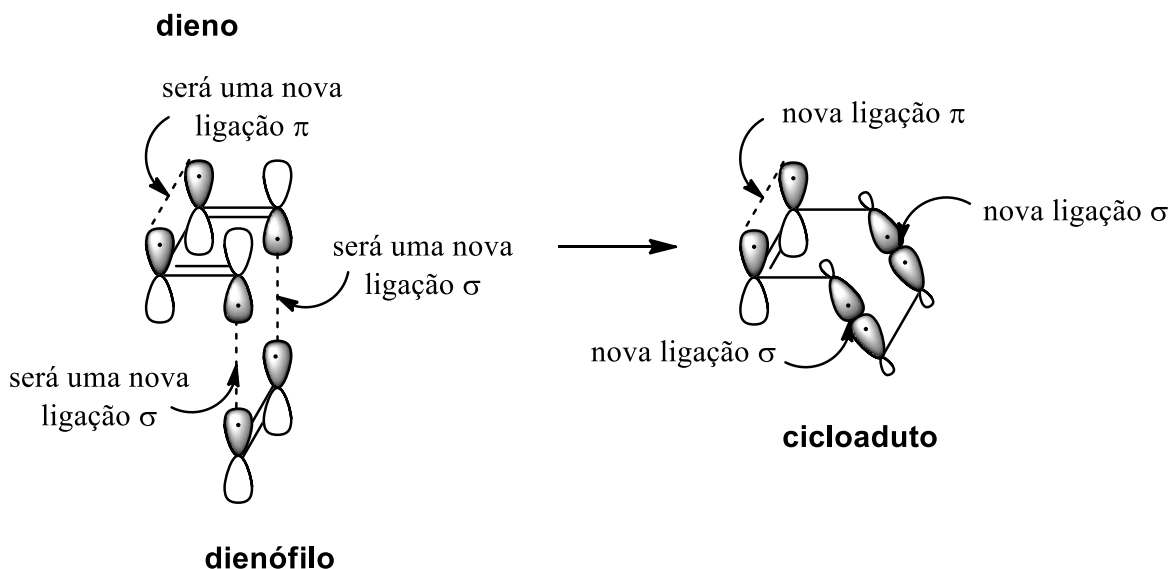


Figura 13 Representação da sobreposição das orbitais na reação de Diels-Alder

De acordo com a teoria das orbitais fronteira, podem-se considerar dois tipos de reação: normal e inversa. A reação normal acontece entre um dienófilo pobre em electrões e um dieno rico em electrões, ocorrendo o oposto na reação inversa.

2.2.2 Catálise das reações de Diels-Alder

Um dos métodos clássicos, e um dos mais correntemente empregues, na catálise das reações de Diels-Alder consiste no uso de ácidos de Lewis. Verificou-se que a utilização destes catalisadores aumentava a régio- e a estereosseletividade da reação.^[1]

A activação de dienófilos contendo grupos carbonilo ocorre pela diminuição da energia de activação dos precursores da reação (Figura 14).^[5]

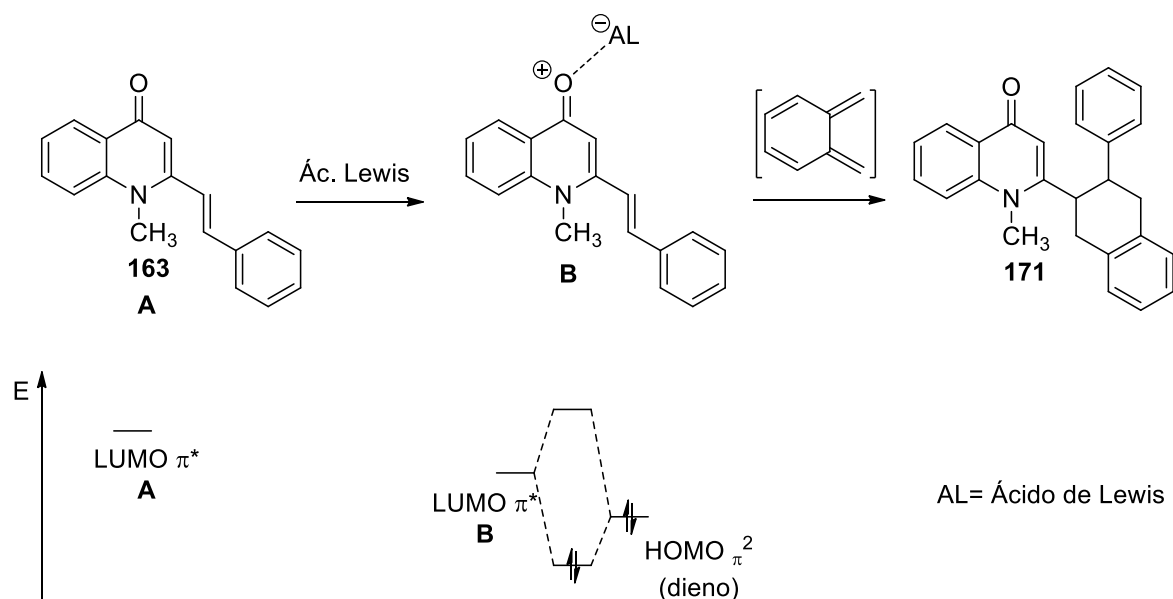


Figura 14 Coordenação do ácido de Lewis (AL) ao dienófilo e suas implicações energéticas

A complexação do oxigénio carbonílico com o ácido de Lewis provoca a redução da densidade electrónica da ligação dupla e baixa a energia da orbital LUMO do substrato carbonílico. Esta complexação conduz ao abaixamento da energia de activação e à obtenção de selectividade para o produto *endo*, e regioselectividade normalmente observada em catálise. A coordenação do ácido de Lewis tem implicações nos carbonos adjacentes ao carbono carbonílico, observando-se um aumento das interações secundárias nas orbitais, resultando num dienófilo mais susceptível à reação de cicloadição.^[5]

2.2.3 Aplicação de *o*-benzoquinodimetanos em reações de Diels-Alder

Os *o*-benzoquinodimetanos são intermediários sintéticos de elevado interesse em reações de cicloadição de Diels-Alder, sendo caracterizados pela sua elevada reactividade enquanto *cis*-dienos. A sua instabilidade química, condiciona o seu uso nestas reações, sendo por este motivo geralmente gerados *in situ*, através da termólise de benzociclobutenos, por eliminação de α,α' -xilenos substituídos ou através de compostos benzofundidos (Figura 15). Os *o*-benzoquinodimetanos, devido à sua elevada reatividade, possibilitam a síntese de uma grande variedade de cicloadutos, a partir de diferentes dienófilos.^[6]

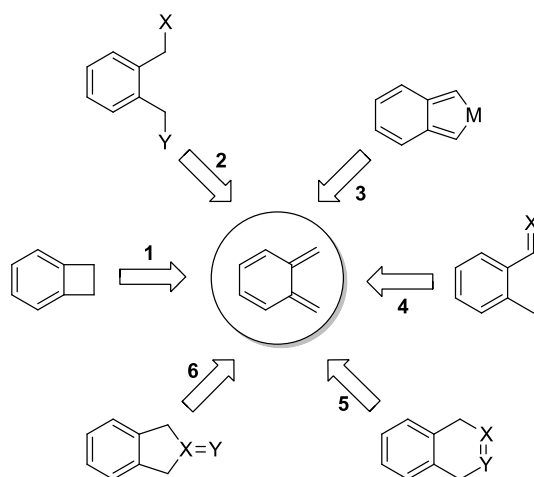


Figura 15 Alguns métodos de geração de *o*-benzoquinodimetanos e seus precursores

Estes compostos também são particularmente úteis em síntese orgânica por serem dienos transientes, gerados facilmente *via* eliminação quelotrópica (extrusão térmica) do dióxido de enxofre, a partir do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno. As cicloadições envolvendo *o*-quinodimetanos caracterizam-se também por serem relativamente exotérmicas, atingindo rapidamente os estados de transição (postulado de Hammond) e com poucas alterações na conformação do *o*-quinodimetano aquando do estado de transição.^[7]

Os *o*-benzoquinodimetanos têm uma grande variedade de aplicações na síntese de produtos naturais e de outros heterociclos.^[11] No nosso grupo de investigação têm sido usados em reações de cicloadição do tipo Diels-Alder com vários dienófilos, nomeadamente com derivados de núcleo porfirina^[8,9], fulereno^[10], pirazol^[11], cromona^[12-14], calcona^[15] e quinolona^[16].

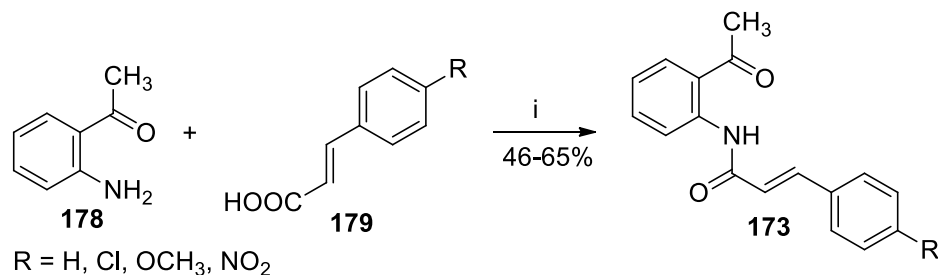
2.3 Síntese de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas

2.3.1 Metodologias descritas

Os únicos métodos descritos até ao momento para a síntese de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas foram descritos por Almeida^[16] e por Jones,^[17] correspondentes à condensação da 2'-aminoacetofenona com ácidos cinâmicos ou à condensação de 2'-haloacetofenonas com arilacrilamidas, respetivamente (Esquemas 25 e 26).

2.3.1.1 Condensação da 2'-aminoacetofenona com ácidos cinâmicos

Este método foi desenvolvido pelo nosso grupo de investigação e consiste na cinamoilação da 2'-aminoacetofenona **178** com ácidos cinâmicos **179**, na presença de DCC e 4-pirrolidinopiridina.^[16]

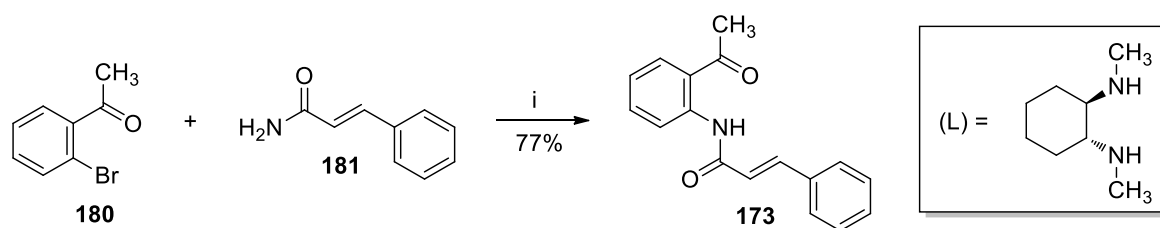


Esquema 25 Reagentes e condições: i. DCC, 4-pirrolidinopiridina, CH₂Cl₂, t.a., 6-8 dias

Nestas condições, as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173** foram obtidas em rendimentos moderados (46-65%).

2.3.1.2 Condensação da 2'-haloacetofenona com 3-arylacrilamidas

Este método consiste numa condensação de Ullmann, envolvendo a reação de amidação de uma 2'-haloacetofenona **180** com uma cinamamida **181**, dando origem à (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-fenilacrilamida **173** correspondente.



Esquema 26 Reagentes e condições: i. 10 mol % CuI, 20 mol % L, K₂CO₃, tolueno, 110°C, 24h, peneiros moleculares

Esta reação é catalisada por cobre(I), na presença de peneiros moleculares (5Å), ligando (diamina) e em meio básico.^[17] No entanto, este processo tem algumas limitações que o

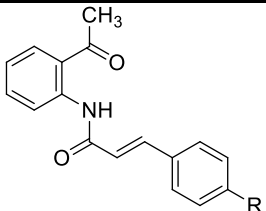
tornam pouco praticável, visto que requer a utilização de catalisadores de cobre e ligandos, e a existência de poucas 3-arilacrilamidas comerciais substituídas no anel arilo.

2.3.2 Metodologia adotada

As (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas usadas neste trabalho como dienófilos e também como precursores de Camps para a síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas foram preparadas a partir de 2'-aminoacetofenonas e de ácidos cinâmicos, de acordo com o método descrito por Almeida e colaboradores.^[17]

Deste modo, a mistura de 1,0 equiv de 2'-aminoacetofenona **178**, 1,1 equiv do ácido cinâmico apropriado **179**, 1,05 equiv de DCC e 0,4 equiv de 4-pirrolidinopiridina, em diclorometano, foi mantida com agitação à temperatura ambiente, protegida da humidade atmosférica e ao abrigo da luz durante 5-7 dias. Os rendimentos obtidos na cinamoilação da 2'-aminoacetofenona nas condições anteriormente descritas, encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 Rendimentos da síntese de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **173a-d**

	R	Rendimento (%)	P.f. (° C)	P.f. ref.* (° C)
	H	40	90 – 92	90 – 92
	OCH ₃	29	106 – 108	106 – 109
	Cl	53	151 – 153	151 – 152
	NO ₂	67	186 – 188	186 – 188

*Pontos de fusão reportados na literatura^[17]

A análise dos espectros de RMN mono- e bidimensionais dos compostos obtidos e os pontos de fusão determinados confirmaram a obtenção das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **173a-d** pretendidas. Os rendimentos obtidos sugerem que a síntese destes compostos é fortemente influenciada pelo carácter electrónico do substituinte na posição 4'', *i.e.* a presença de grupos dadores de electrões na estrutura do ácido cinâmico conduz a menores rendimentos na síntese de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **173**, enquanto que a presença de grupos sacadores de electrões no ácido cinâmico favorece a reação, originando o produto pretendido em melhores rendimentos.

A caracterização estrutural destes compostos não será apresentada nesta dissertação, uma vez que já se encontram descritos na literatura.^[17]

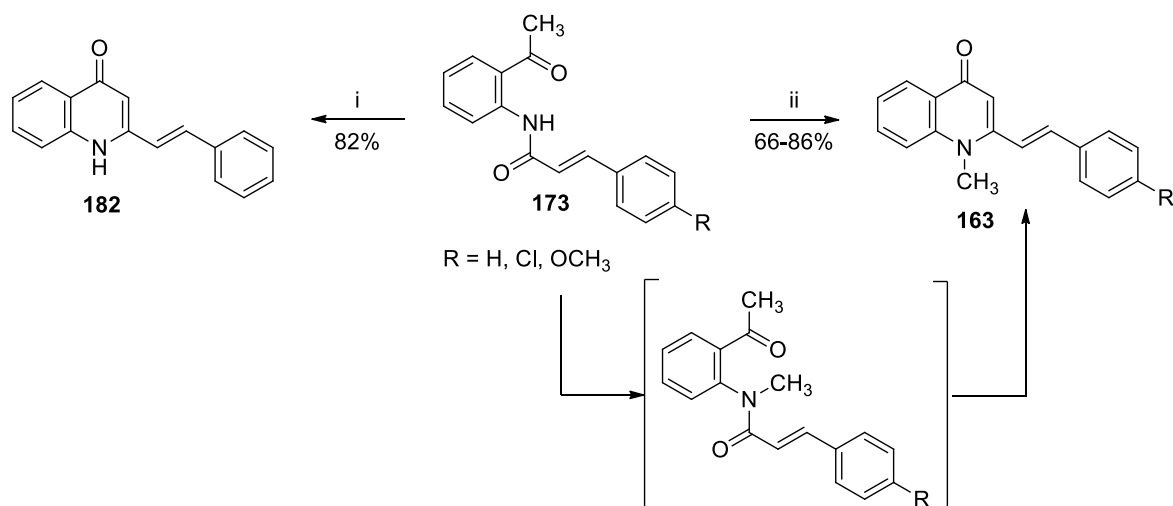
2.4 Síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

2.4.1 Metodologias descritas

Até ao momento, só foram descritos dois métodos para a síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, consistindo ambos em variações das condições experimentais da ciclização intramolecular das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas, amidas vinílogas e precursores da ciclização de Camps.^[17,18]

2.4.1.1 Ciclização intramolecular de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas

Ambos os métodos descritos foram propostos para a síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **163** via ciclização de Camps de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173**, em condições alcalinas.^[17,18] De acordo com a classificação adotada no Capítulo 1, este método corresponde a mais um exemplo de uma síntese com formação da ligação C₂-C₃ da quinolona (Esquema 27).

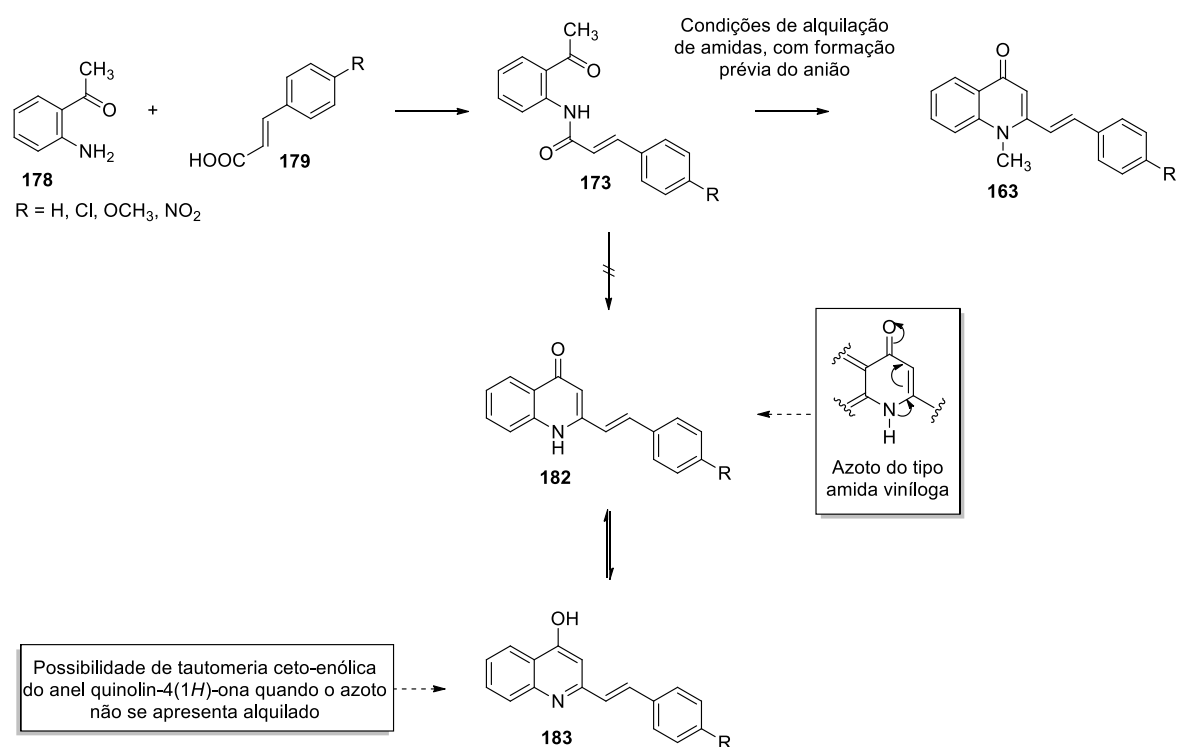


Esquema 27 Reagentes e condições: i. NaOH, 1,4-dioxano, t.a.; ii. NaH, MeI, THF seco, t.a., aproximadamente 20h

O método de síntese descrito por Almeida e colaboradores consiste numa metilação e ciclização *in situ* de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173**. Estas condições de metilação/ciclização de amidas vinílogas, em meio alcalino, requerem a formação prévia do anião e estes resultados experimentais, com isolamento do produto da metilação das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas, sugerem que a reação de alquilação ocorre antes da ciclização intramolecular (Esquema 27).

2.4.2 Metodologia adotada

Com vista à obtenção de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, testou-se as condições de ciclização de Camps descritas para os compostos precursores, as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas, de acordo com o esquema 28.



Esquema 28 Estratégia de síntese de (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

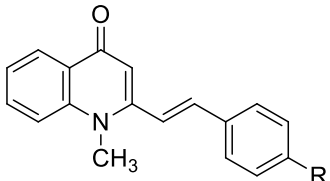
Em virtude da possibilidade da obtenção de produtos secundários indesejados e previamente descritos para este tipo de reação, resultantes do tautomerismo ceto-enólico no

anel quinolin-4(1*H*)-ona, optou-se pela síntese dos derivados das correspondentes *N*-metilquinolin-4(1*H*)-onas.^[19,20]

Deste modo, a uma solução de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamida (1,0 equiv) em THF recentemente destilado, foram adicionados 1,5 equiv de hidreto de sódio, tendo-se mantido esta mistura sob agitação durante 30 minutos e à temperatura ambiente. De seguida foram adicionados 1,5 equiv de iodeto de metilo e manteve-se a mistura sob agitação durante a noite. Posteriormente adicionou-se mais 1,0 equiv de hidreto de sódio, ficando a mistura sob agitação durante 5 horas. Durante todo este tempo, a reação foi mantida em agitação à temperatura ambiente e ao abrigo da luz.

Os rendimentos obtidos para a metilação/ciclização das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamidas **173**, nas condições anteriormente descritas, encontram-se sumarizados na tabela 2.

Tabela 2 Rendimentos da síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163a-d**

	R	Rendimento (%)	P.f. (° C)	P.f. ref. (° C)
	H	55	181 – 183	180 – 183*
	OCH ₃	47	164 – 165	164 – 165*
	Cl	60	203 – 205	204 – 205*
	NO ₂	98	214 – 216	**

*Pontos de fusão reportados na literatura^[17]

**Ponto de fusão não reportado na literatura

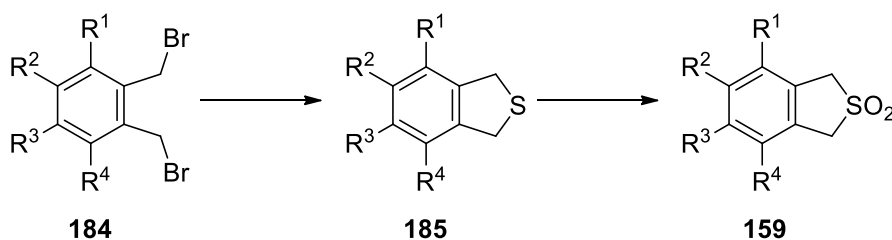
A análise dos espetros de RMN mono- e bidimensionais dos compostos obtidos e os pontos de fusão determinados confirmam a síntese das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163** pretendidas. Os rendimentos obtidos sugerem que a síntese destes compostos é fortemente influenciada pela presença de grupos dadores e sacadores de electrões, *i.e.* a presença de grupos dadores de electrões na estrutura da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamida **173** é desfavorável à síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163**, enquanto que a presença de grupos sacadores de electrões na (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arilacrilamida **173** favorece a mesma.

A caracterização estrutural destes compostos não será apresentada nesta dissertação, uma vez que já se encontram descritos na literatura.^[17]

2.5 Síntese de 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos

2.5.1 Metodologia descrita

Os únicos métodos descritos até ao momento para a síntese de 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos **159** consistem na *S*-oxidação dos compostos precursores, os 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos, obtidos a partir dos α,α' -dibromo-*o*-xilenos correspondentes, conforme ilustrado no esquema 29.^[21,22]



159	R¹	R²	R³	R⁴
a	H	H	H	H
b	OCH ₃	H	H	OCH ₃
c	OCH ₃	Br	Br	OCH ₃

Esquema 29 Síntese dos 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos **159**

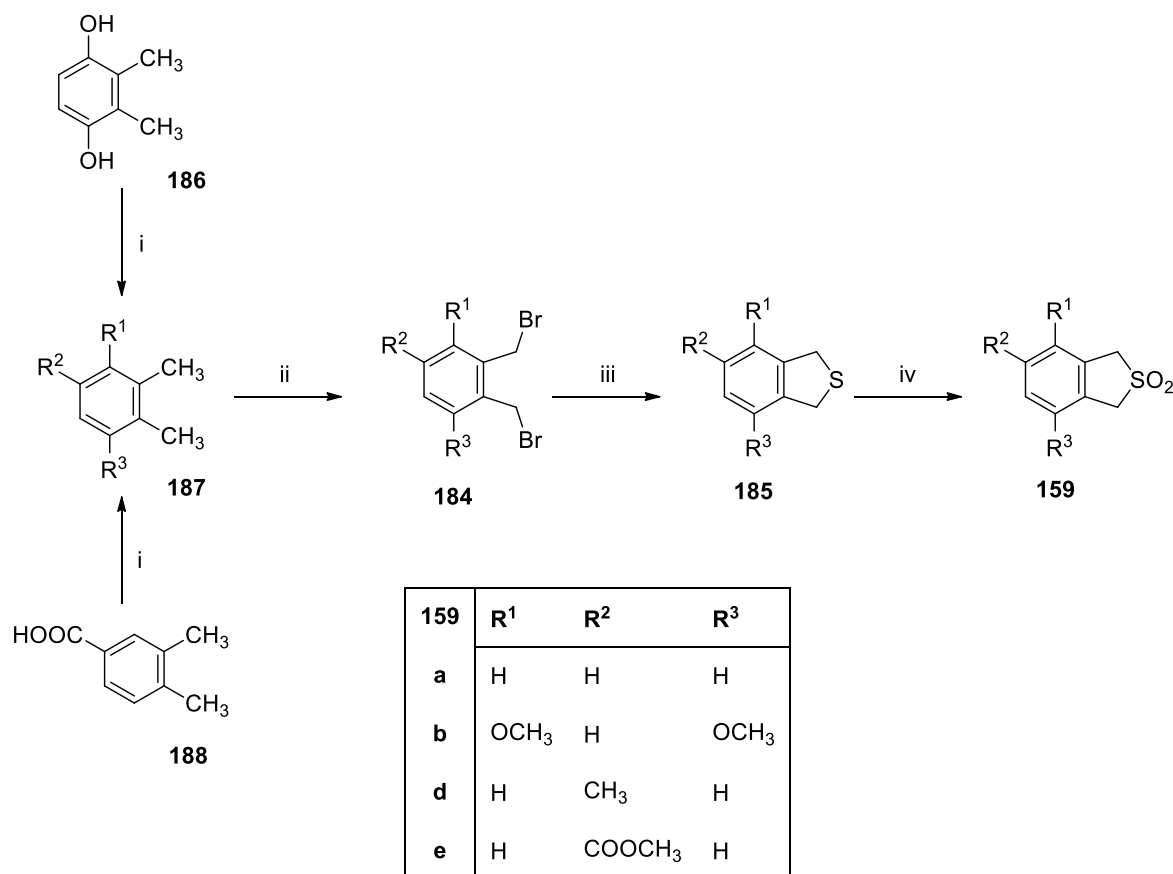
O método de *S*-oxidação do 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **185a** com o ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA) inicialmente descrito por Cava e colaboradores^[21] (síntese de **159a**, Esquema 29), foi posteriormente substituído por outros sistemas de oxidação alternativos, envolvendo o uso de outros agentes, como por exemplo o Oxone[®]. Este método revelou-se mais eficiente, diminuindo o tempo de reação, e permitiu a síntese de dois novos 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos (**159b**, **159c**, Esquema 29).^[23]

2.5.2 Metodologia adotada

Com vista à preparação dos precursores dos *o*-benzoquinodimetanos, usados posteriormente em reações de cicloadição com (*E*)-2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **163** e (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173**, foram sintetizados quatro 2,2-dióxidos de 1,3-di-

hidrobenzo[*c*]tiofenos **159**, através do método descrito inicialmente por Cava e colaboradores^[21], *i.e.*, *via* *S*-oxidação dos 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos **185** correspondentes.

Os respetivos α,α' -dibromo-*o*-xilenos **184** e restantes compostos precursores **186-188** foram obtidos de acordo com a rota sintética apresentada no esquema 30, tendo sido preparadas duas novas sulfonas (**159d** e **159e**), em conjunto com duas previamente descritas (**159a** e **159b**). Foram estudadas diferentes condições de oxidação, nomeadamente com o MCPBA, um sistema oxidante composto por Oxone[®] (persulfato de potássio) e alumina e, paralelamente, foi desenvolvido um sistema de oxidação alternativo, usando peróxido de hidrogénio e duas metaloporfirinas distintas como catalisadores e usando solventes não halogenados.^[24]



Esquema 30 Reagentes e condições: i. (CH₃)₂SO₄, K₂CO₃, 70 °C, (CH₃)₂CO; ii. NBS, AIBN, 80 °C, CCl₄; iii. Na₂S₉H₂O, EtOH ou MeOH, 50 °C; iv. Oxone[®], alumina, 80 °C, CHCl₃

Os rendimentos da *O*-metilação, da bromação alílica das posições α,α' dos *o*-xilenos **184**, da síntese dos 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos **185** e *S*-oxidação dos mesmos encontram-se descritos na tabela 3.

Tabela 3 Rendimento das várias etapas de síntese de 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos **159a,b,d,e** apresentadas no esquema 30

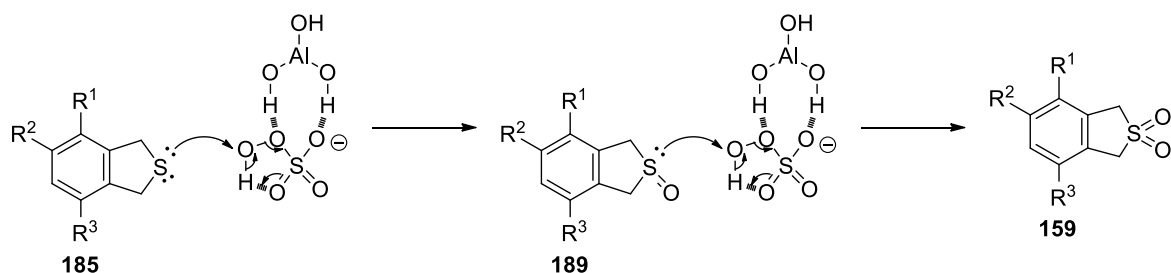
	Rendimento (%)			
	Passo i	Passo ii	Passo iii	Passo iv
159^a	-	-	88	82
159b	92	94	80	97
159d	-	51	44	80
159e	95	96	58	89

Com vista à seleção do método de oxidação mais eficiente dos 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos inicialmente comparou-se a síntese dos quatro derivados **159a,b,d,e** *via* oxidação promovida pelo MCPBA, com a oxidação promovida pela Oxone (em alumina). Os resultados da síntese destes derivados encontram-se descritos na tabela 4.

Tabela 4 Rendimentos obtidos para a oxidação de 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos **159a,b,d,e** com MCPBA e com Oxone[®]

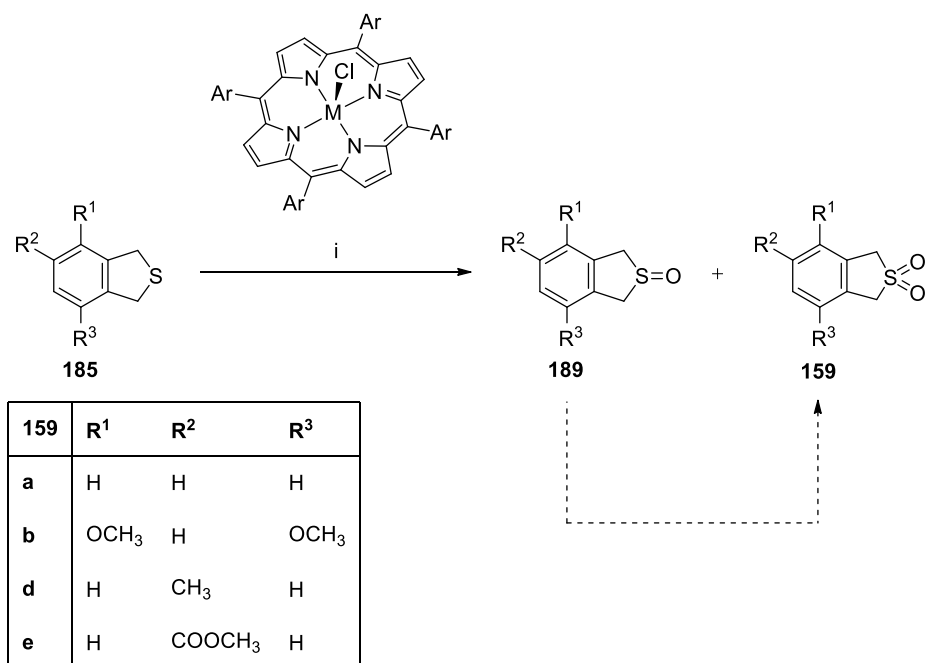
	Rendimentos (%)			
	159^a	159b	159d	159e
MCPBA	71	90	71	75
Oxone[®]	82	97	80	89

Concluiu-se que o método de oxidação num sistema de Oxone[®] e alumina produz melhores resultados que a oxidação com MCPBA, para a síntese dos 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos **159a,b,d,e** supramencionada. O mecanismo proposto para a formação dos 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos **159** neste sistema oxidante está apresentado no Esquema 31.^[23]



Esquema 31 Mecanismo de S-oxidação proposto para os 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofenos com Oxone® e alumina

Paralelamente, foram desenvolvidas neste trabalho novas metodologias de oxidação de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofenos **185**, com base em métodos anteriormente descritos^[25,26] e em colaboração com outro grupo de investigação, ilustradas no Esquema 32. Estas metodologias são mais sustentáveis, tanto do ponto de vista económico como do ponto de vista ecológico, uma vez que recorrem ao uso de um oxidante primário menos agressivo para o meio ambiente (H_2O_2 em substituição de peroxiácidos e persulfatos) sendo a reação catalizada por complexos metaloporfirínicos, à temperatura ambiente e em solventes não-halogenados. O desenvolvimento de novas metodologias com estas características é particularmente interessante porque, para além de evitarem o uso de reagentes tóxicos para o meio ambiente, também evitam custos mais acrescidos para o tratamento dos resíduos resultantes destas oxidações.



Esquema 32 Reagentes e condições: i. H_2O_2 , ACN ou EtOH, t.a. M= Mn(II) ou Fe(III)

Os resultados obtidos mostram conversão total dos 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos **185a,b,d,e** nos *S*-óxidos correspondentes com rendimentos muito satisfatórios, com percentagens de conversão superiores a 90%, em menores tempos de reação, à temperatura ambiente, sem recurso a agentes oxidantes tóxicos e em solventes não halogenados (Tabela 5). Os resultados obtidos sugerem que o mecanismo envolvido na *S*-oxidação envolve a formação prévia do sulfóxido, à semelhança do mecanismo proposto para a oxidação com Oxone[®] (Esquema 31).

Os complexos metaloporfirínicos utilizados neste trabalho e mencionados no esquema 32, já forma estudados em trabalhos anteriores^[25,26] e correspondem às estruturas representadas na figura 16.

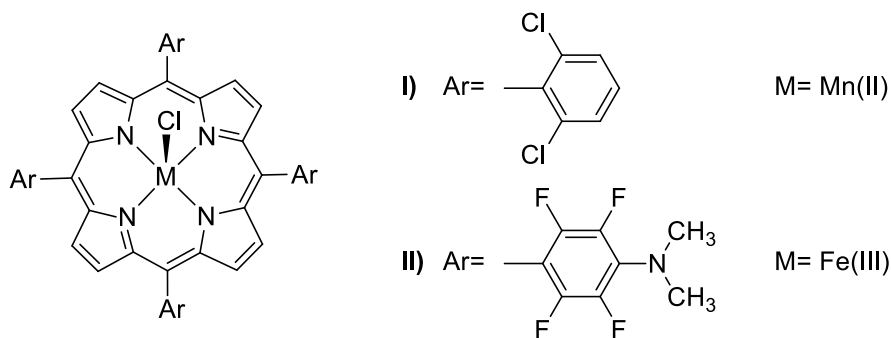
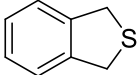
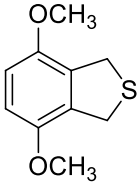
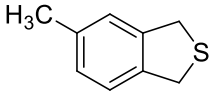
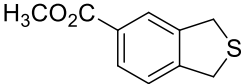


Figura 16 Complexos metaloporfirínicos I e II

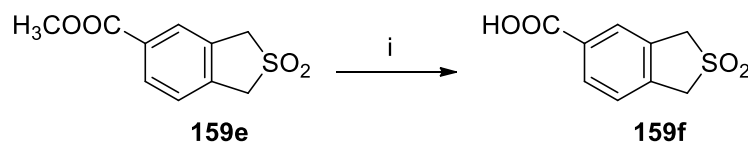
Os resultados detalhados do estudo da *S*-oxidação de 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofenos, catalizada pelo cloro[5,10,15,20-tetraquis(2,6-diclorofenil)porfirinato] de manganês(III) e pelo o cloro[5,10,15,20-tetraquis(4-dimetilamino-2,3,5,6-tetrafluorofenil)porfirinato] de ferro, de agora em diante designados por complexo metaloporfirínicos I e II, respetivamente, estão representados na tabela 5.^[24]

Tabela 5 Resultados da S-oxidação dos 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofenos com H₂O₂, catalizada pelos complexos metaloporfirínicos I e II

Substratos (S)	Catalizador (C)	Razão S/C ^(a)	Conversão	S-oxidação (%)		Tempo (min)
				SO	SO ₂	
 185a	I	300	99,9	-	100	120
	II	300	99,9	0	100	90
	II	900	99,9	0	100	90
	II	1800	90,9	88,1	11,8	90
 185b	I	300	99,9	18,5	81,5	90
	II	300	99,9	*	*	90
 185d	I	300	99,9	0	100	120
	II	300	99,9	0	100	60
 185e	I	300	99,9	-	100	120
	II	300	99,9	-	100	90

^(a) O substrato (0,3 mmol para a razão molar Substrato/Catalizador (S/C) de 300; 0,9 mmol para a razão molar de 900 e 1,8 mmol para a razão molar de 1800) foi dissolvido em 2,0 mL do solvente apropriado (CH₃CN para o catalizador **I** e EtOH para o catalizador **II**) e mantidos sob agitação magnética a 22-25 °C na presença do catalizador e ao abrigo da luz (**I** ou **II**, 1,0 x 10⁻³ mmol). O oxidante primário (H₂O₂), na diluição 1:10 (V/V) no mesmo solvente da reação, foi adicionado progressivamente em intervalos regulares de 5 minutos em pequenas alíquotas, cada uma correspondente a metade da quantidade do substrato. As percentagens de conversão e de S-oxidação correspondem a valores obtidos por integração das áreas no GC e à média aritmética de pelo menos 2 ensaios. *Não foi possível determinar a estrutura do produto formado.

Com o objetivo de obter o ácido 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno-5-carboxílico **159f**, procedeu-se à hidrólise alcalina do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno-5-carboxilato de metilo **159e**, nas condições descritas no esquema 33.



Esquema 33 Reagentes e condições: i. NaOH, EtOH, 60-70°C

Ao fim de 24h, o ácido 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno-5-carboxílico **159f** foi obtido em bons rendimentos (80 %) nestas condições de hidrólise.

Os pontos de fusão dos 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofenos obtidos, nas várias etapas e condições anteriormente descritas, encontram-se sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6 2,2-Dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofenos **159** e respetivos pontos de fusão

	R ¹	R ²	R ³	P.f. (° C)	P.f. ref. (° C)
	H	H	H	181 – 183	180 – 183*
	OCH ₃	H	OCH ₃	164 – 165	164 – 165*
	H	CH ₃	H	203 – 205	**
	H	COOH	H	214 – 216	**

*Pontos de fusão reportados na literatura^[22]

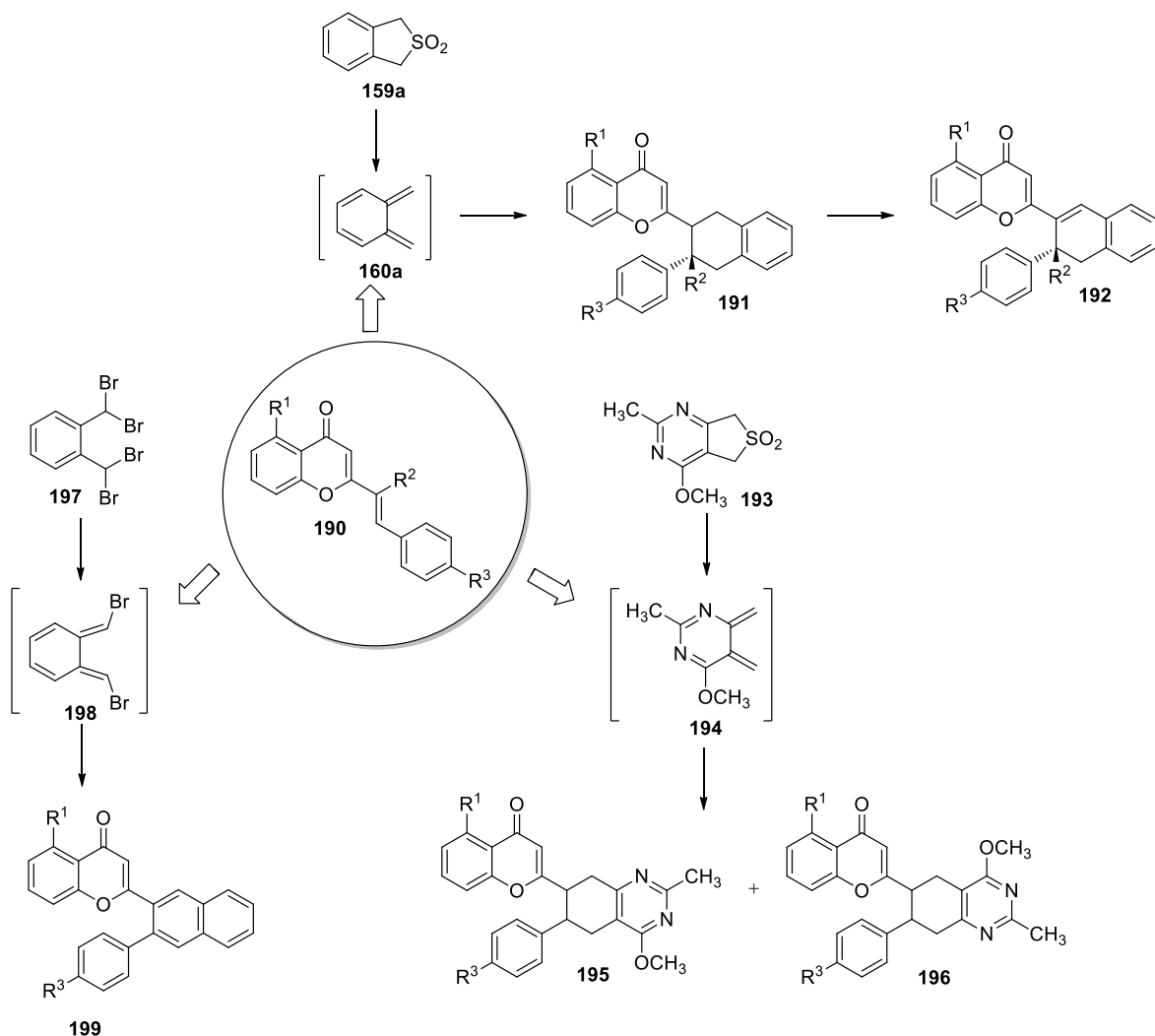
**Ponto de fusão não reportado na literatura

2.6 Síntese de 2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

2.6.1 Metodologia descrita

Até ao momento não há qualquer metodologia descrita para a síntese de 2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171**, no entanto já formam sintetizados análogos estruturais pelo nosso grupo de investigação (Esquema 34).^[13,27,28]

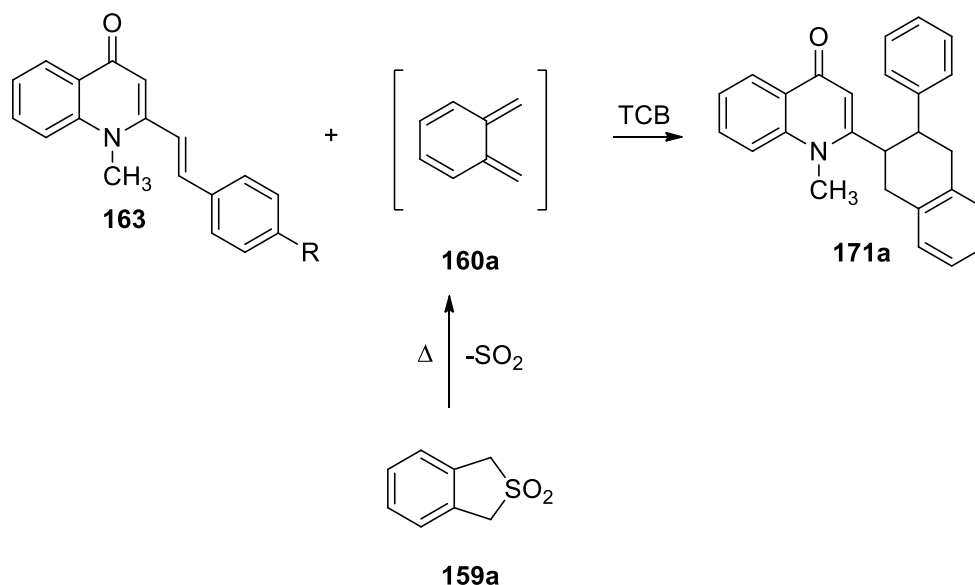
O estudo da reactividade de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **190** em reações de cicloadição envolvendo vários *o*-quinodimetanos (**160a**, **194**, **198**) já foi reportado anteriormente, a partir de diferentes precursores sintéticos (**159a**, **193**, **197**), resultando na obtenção de diferentes produtos da cicloadição (**191**, **192**, **195**, **196**, **199**).^[13,27,28]



Esquema 34 Reações de cicloadição de (*E*)-2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **190** com *o*-benzoquinodimetanos

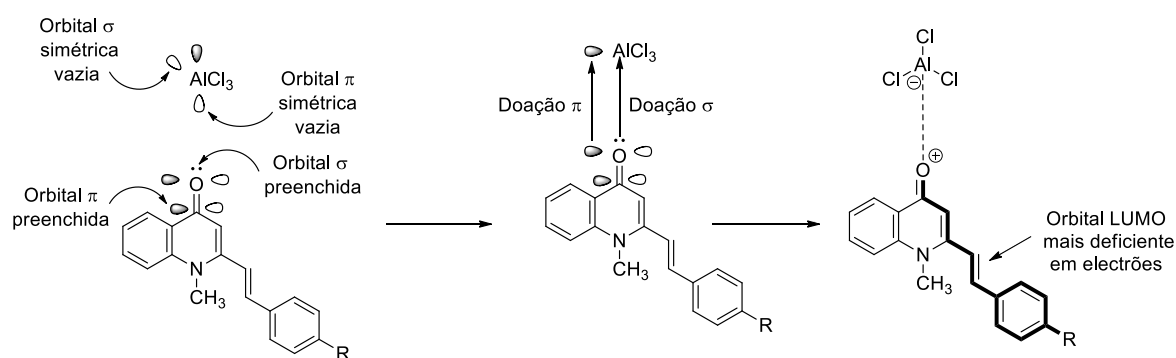
2.6.2 Metodologia adotada

Com o objetivo de estudar a reatividade das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163** como dienófilos em reações de Diels-Alder, com o *o*-benzoquinodimetano **160a**, utilizaram-se metodologias anteriormente descritas para o estudo da reatividade de cromonas e 2-estiril-4*H*-cromen-4-onas **190** com os mesmos dienos (Esquema 35).^[13,27]



Esquema 35 Síntese da 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a**

Neste contexto, utilizou-se um ligeiro excesso do precursor do dieno **159a** (1,5 equiv), em refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno (1,2,4-TCB) (Método 1, Tabela 7). Este procedimento conduziu a rendimentos insatisfatórios e consequentemente aumentou-se a quantidade de 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **159a** para 2,0 equiv (Método 2, Tabela 7), com vista à melhoria do rendimento da cicloadição. No entanto a persistência de rendimentos inferiores a 10% levou à procura de métodos alternativos, nomeadamente com introdução de catalisadores desta reação (Esquema 36).^[5]



Esquema 36 Efeito da coordenação com ácido de Lewis^[5]

A existência de um grupo carbonilo na estrutura do dienófilo justifica o emprego de um ácido de Lewis, apesar desta abordagem já ter demonstrado resultados insatisfatórios em trabalhos anteriormente desenvolvidos pelo nosso grupo de investigação. Assim

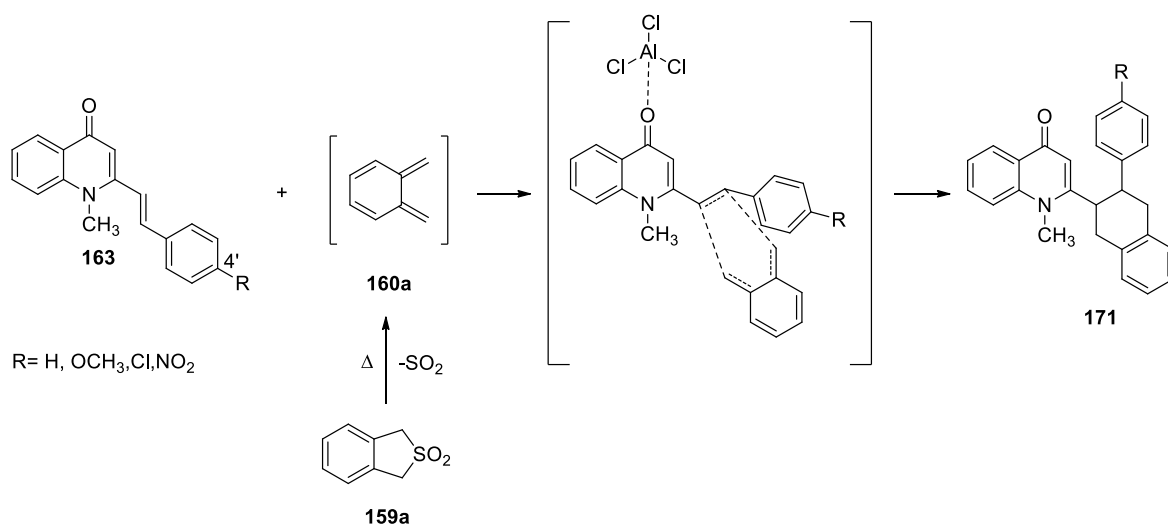
selecionou-se o tricloreto de alumínio como catalisador e experimentou-se adicionar em quantidade equimolar em relação ao dienófilo, na presença de 2 equiv de 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **159a** (Método 3, Tabela 7). Nestas condições, o tempo da reação foi diminuído, o rendimento aumentou, observando-se menos degradação do meio reaccional. No seguimento dos resultados anteriores e com o objectivo de otimizar o rendimento desta reação aumentou-se ligeiramente a quantidade de ácido de Lewis para 1,5 equiv. Os resultados obtidos estão representados na tabela 7.

Tabela 7 Síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a**

Método	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	22	5
2	24	9
3	5	38
4	5	65

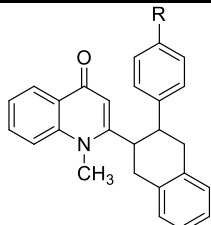
A coordenação com o tricloreto de alumínio em 2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163**, torna a orbital LUMO do dienófilo mais eletrodeficiente, baixando a sua energia de activação, e consequentemente torna o dienófilo mais reativo (Esquema 37).

No âmbito do estudo desta cicloadição, avaliou-se o efeito da presença de grupos dadores e sacadores de electrões na posição 4' do dienófilo. Os rendimentos da reação encontram-se sumarizados na Tabela 8.



Esquema 37 Síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a-d**

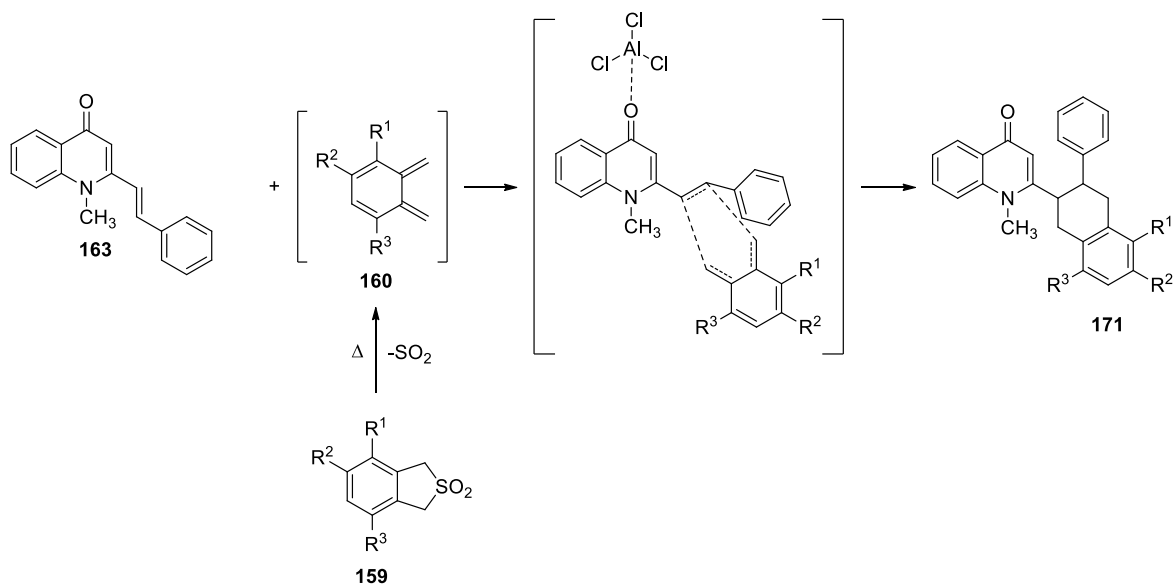
Tabela 8 Rendimentos da síntese de 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

171a-d			
	R	Rendimento (%)	P.f. (°C)
	H	65	115-116
	OCH ₃	28	128-130
	Cl	71	126-130
	NO ₂	83	*

*Não se observou fusão, mas um intervalo de degradação

A análise destes resultados sugere que a reação é altamente influenciada pela presença de grupos dadores e sacadores de elétrons. A presença de grupos sacadores de elétrons na posição 4' torna a orbital LUMO do dienófilo mais deficiente em elétrons e consequentemente mais reativa. A situação inversa ocorre na presença de grupos dadores de elétrons.

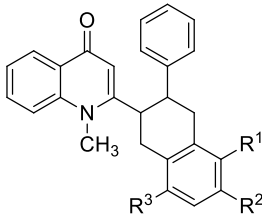
No seguimento do estudo desta cicloadição estudou-se também a reatividade de 2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **163a** com diferentes *o*-benzoquinodimetanos (**160a,b,d,f**), nas condições anteriormente otimizadas, na presença de tricloreto de alumínio.



Esquema 38 Síntese de 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a,e,f,g**

Os rendimentos das reações de cicloadição da 2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **163a** com os quatro *o*-benzoquinodimetanos **171a,e,f,g** nas condições anteriormente optimizadas (Método 4, Tabela 7) estão representados na Tabela 9.

Tabela 9 Rendimentos da síntese das 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a,e,f,g**

	R ¹	R ²	R ³	Rendimento (%)
171a	H	H	H	65
171e	OCH ₃	H	OCH ₃	35(50) ^{*1}
171f	H	CH ₃	H	0
171g	H	COOH	H	21 ^{*2}

^{*1} Rendimento calculado com base no dienófilo recuperado

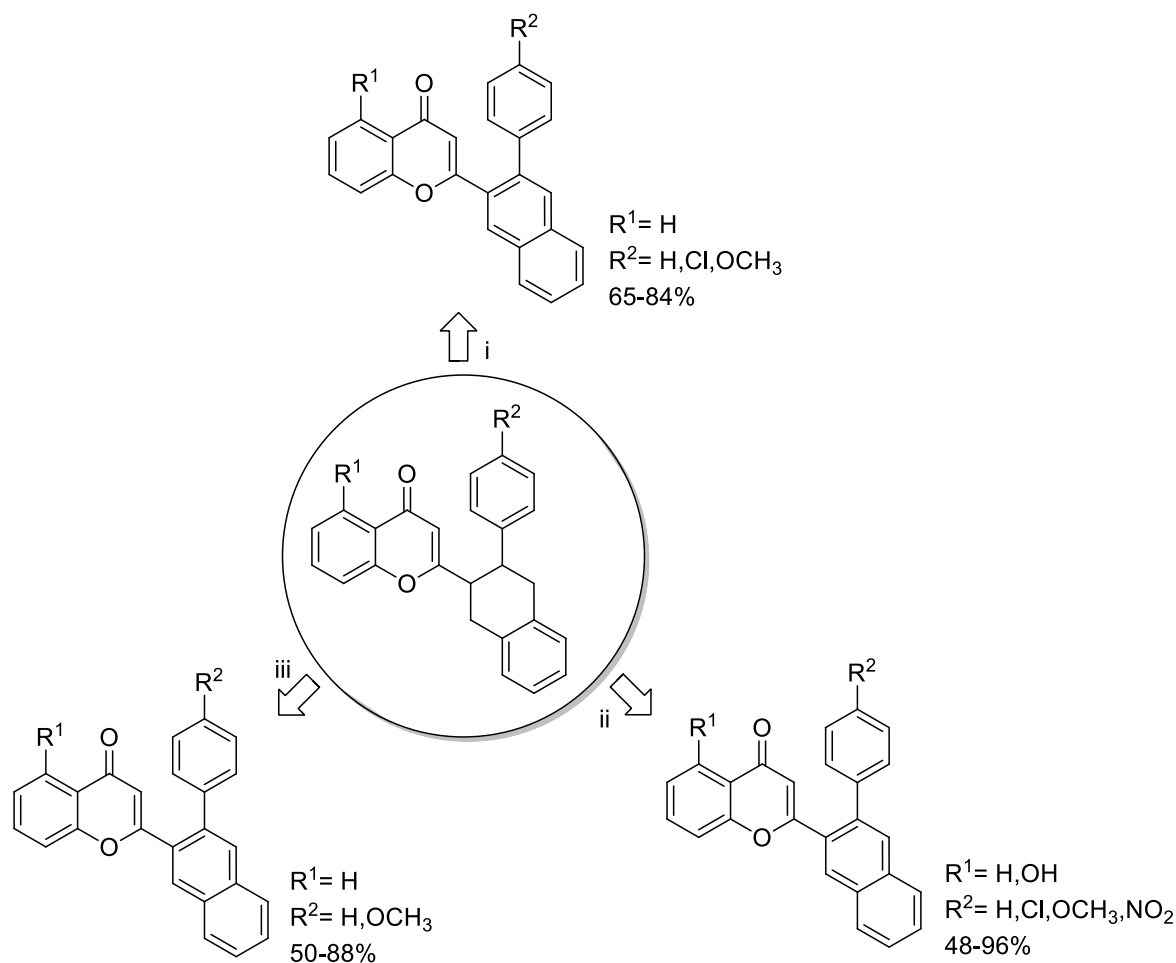
^{*2} Rendimento do produto não purificado

A recuperação de ambos os precursores sintéticos (dienófilo e dieno) sugere a optimização das condições da cicloadição, nomeadamente do tempo de reacção. A análise preliminar dos resultados pode sugerir ainda que esta cicloadição é influenciada pela presença de grupos sacadores e dadores de electrões na estrutura do dieno. Todavia, e tendo em conta a teoria das orbitais fronteira, dienos ricos em electrões deveriam favorecer esta reacção (o que não se veio a verificar experimentalmente), o que reforça a necessidade da repetição de resultados e eventual optimização.

2.7 Síntese de 2-(3-*aril*naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

2.7.1 Metodologias descritas

À semelhança da síntese anterior, até ao momento não há qualquer metodologia descrita para estes compostos, no entanto já foram descritas metodologias de desidrogenação para cicloadutos estruturalmente análogos, publicadas pelo nosso grupo de investigação (Esquema 39).^[14,27,28]



Esquema 39 Reagentes e condições: i. 1. NBS, peróxido de benzoilo, CCl_4 , refluxo; 2. Trietilamina, refluxo; ii. DDQ, TCB, MW; iii. DDQ, TCB, aquecimento clássico

Os métodos descritos para a aromatização total dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos envolvem a desidrogenação promovida pela bromação/desbromação dos cicloadutos, ou mediada pela DDQ (transferência de hidreto do composto a desidrogenar para o núcleo da benzoquinona).

2.7.2 Metodologias adoptadas

Com vista à extensão da aromaticidade dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos, tentou-se inicialmente um processo *one-pot* para a desidrogenação do derivado **171c**, envolvendo a adição de 3 equiv de DDQ em refluxo de 1,2,4-TCB, após a reação de cicloadição e sem isolamento do cicloaduto (com desidrogenação *in situ*). Contudo, este método não se revelou satisfatório, com rendimentos muito baixos (Método 1, Tabela 10). No seguimento

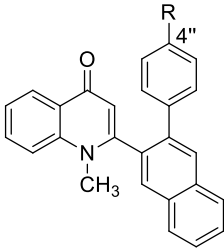
dos resultados anteriormente obtidos, foi experimentada a desidrogenação do cicloaduto tetra-hidroaromático **171c** isolado, com a mesma quantidade molar de DDQ, em refluxo de 1,2,4-TCB (Método 2, Tabela 11). A alteração das condições de desidrogenação foi favorável, mas ainda com rendimentos fracos. Com vista à melhoria destes rendimentos, experimentou-se um processo alternativo usando ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) e dioxano como solvente (Método 3, Tabela 11). Os rendimentos encontram-se descritos na Tabela 11.

Tabela 10 Optimização da desidrogenação da 2-[(3-clorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171c**

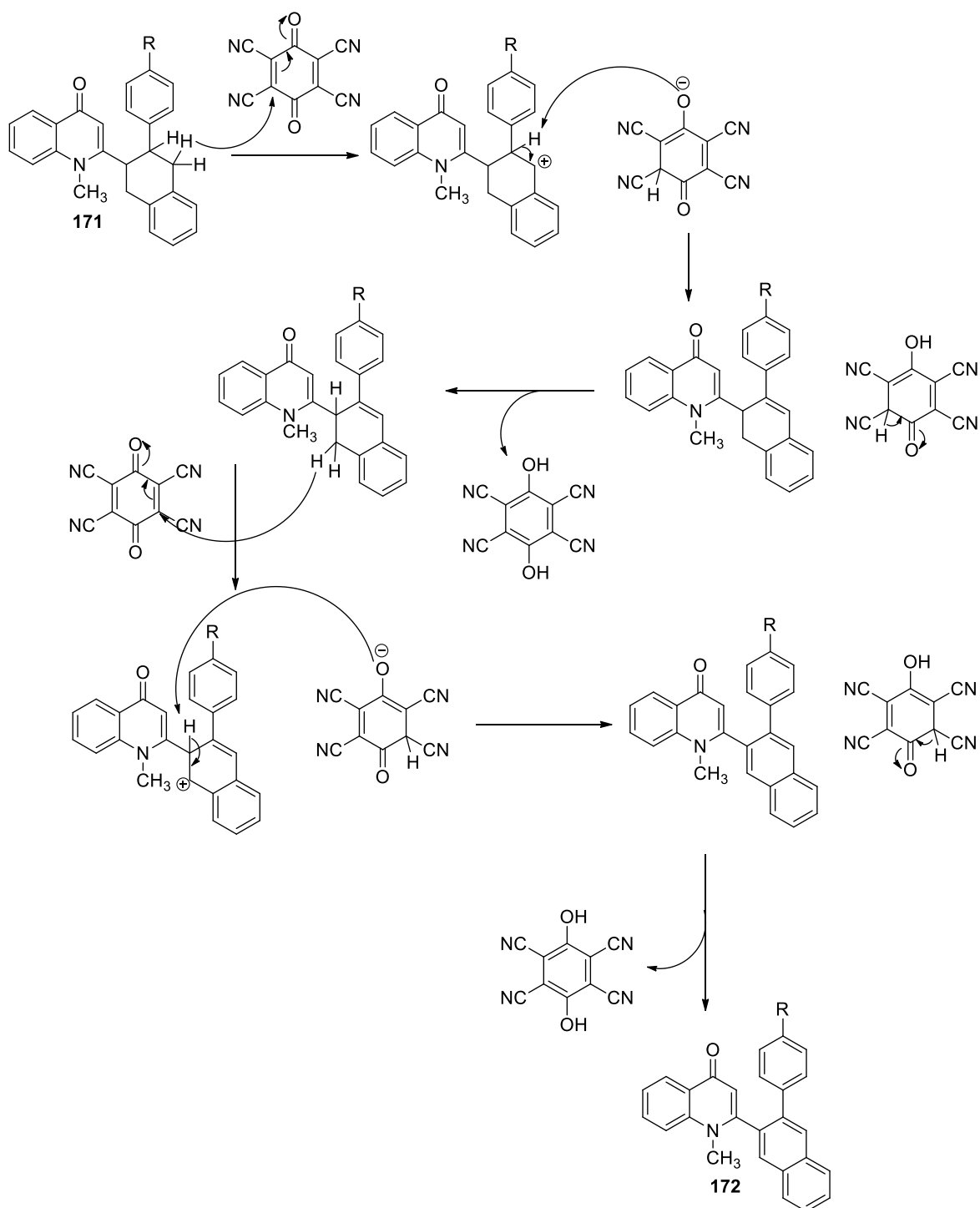
Método	Tempo (h)	Solvente	DDQ (equiv.)	Rendimento (%)
1	5	TCB	3	5
2	5	TCB	3	9
3	5	Dioxano	5	20

Com vista à obtenção dos restantes derivados desidrogenados, reproduziram-se as condições anteriormente optimizadas, cujos rendimentos estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11 Rendimentos da síntese de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **172a-d**

	R	Rendimento (%)
	H	37
	OCH ₃	60
	Cl	20
	NO ₂	15

Como esperado a desidrogenação com DDQ, com PTSA, teve melhor rendimento, o que é facilmente explicado pelo mecanismo da reação, com formação de um carbocátion (Esquema 40).



Esquema 40 Desidrogenação mediada pela DDQ

O mecanismo proposto envolve a transferência inicial de um ião hidreto do composto cicloaduto para o carbono da quinona (DDQ), seguida da transferência de um próton do substrato e enolização da hidroquinona resultante. A velocidade desta reação é dependente da velocidade da transferência do ião hidreto para a quinona, uma vez que a

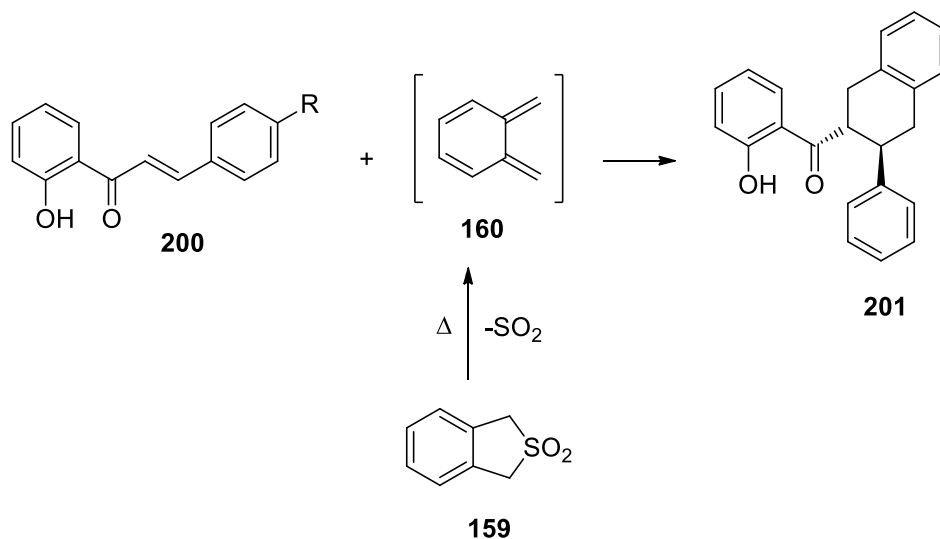
transferência do próton é muito rápida e, por este motivo, quanto maior for o potencial de oxidação da quinona maior é a velocidade da reação. Estas reações podem ser catalisadas em meio ácido, sendo provável que o efeito do catalisador seja atribuído à maior capacidade da quinona protonada receber o íon hidreto. Tendo em conta este mecanismo é de prever que a presença de grupos doadores de elétrons no composto a desidrogenar aumente a sua reactividade porque dão origem a carbocatiões mais estáveis

Os rendimentos obtidos nesta síntese, mencionados na tabela 12, são de fracos a moderados e revelam ser influenciados pelo substituinte na posição 4''. A desidrogenação é favorecida pela presença de grupos doadores de elétrons, o que é também pode ser explicado parcialmente pela maior estabilidade aquando da formação dos carbocatiões.

2.8 Síntese de *N*-(2-acetilfenil)-3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas

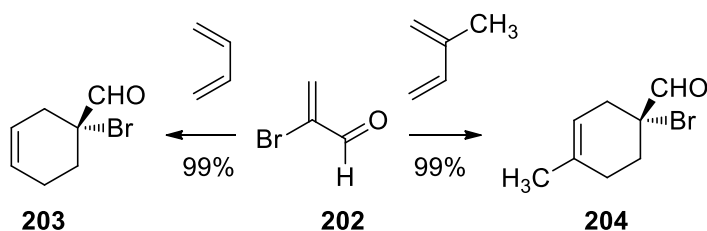
2.8.1 Metodologias descritas

Ainda não foram descritas reações de cicloadição de Diels-Alder de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173**, ou seus análogos estruturais, com *o*-quinodimetanos. No entanto, já foram descritas reações de Diels-Alder com *o*-benzoquinodimetanos, com calconas **200** (com alguma analogia estrutural) como dienófilo, embora esses estudos sejam escassos (Esquema 41).^[15] Estas reações deram origem a 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-2-hidroxifenilcetonas **201** em bons rendimentos, uma vez que a ligação dupla da calcona está conjugada com o grupo carbonilo é esperado que as calconas **200** sejam bons dienófilos. Segundo os autores a presença de grupos doadores ou sacadores de elétrons no anel fenilo não influencia significativamente o rendimento da reação.^[15]



Esquema 41 Síntese da 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-2-hidroxifenilcetona **201**

Apesar da escassez de estudos de reatividade semelhantes, outras reações de Diels-Alder de compostos carbonílicos α,β -insaturados com *o*-quinodimetanos já foram descritas (Esquema 42).^[5]



Esquema 42 (*R*)-1-bromociclohex-3-enocarbaldeídos **203** e **204**

Nestes compostos torna-se particularmente interessante o estudo da sua reatividade com catalisadores para fixar a geometria do complexo insaturado α,β -carbonílico **202**. A proporção dos complexos *s-cis* e *s-trans* pode levar à formação de produtos enantiomericamente puros (**203**, **204**).^[5]

2.8.2 Metodologias adotadas

No seguimento do trabalho anteriormente descrito para o estudo da reatividade de 2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **163**, utilizaram-se as mesmas condições experimentais otimizadas para essa reação (Método 4, Tabela 7). O emprego do ácido de Lewis nestes

compostos justifica-se pela formação de complexos $\eta 1$ (π bonding) e $\eta 2$ (σ bonding), que resultam no aumento da reatividade da orbital LUMO do dienófilo (Figura 17).^[5]

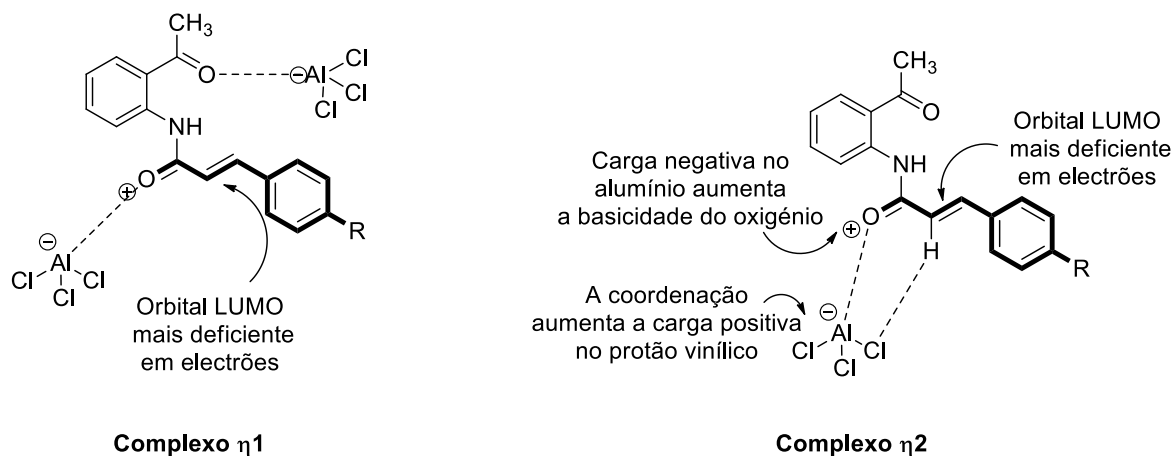
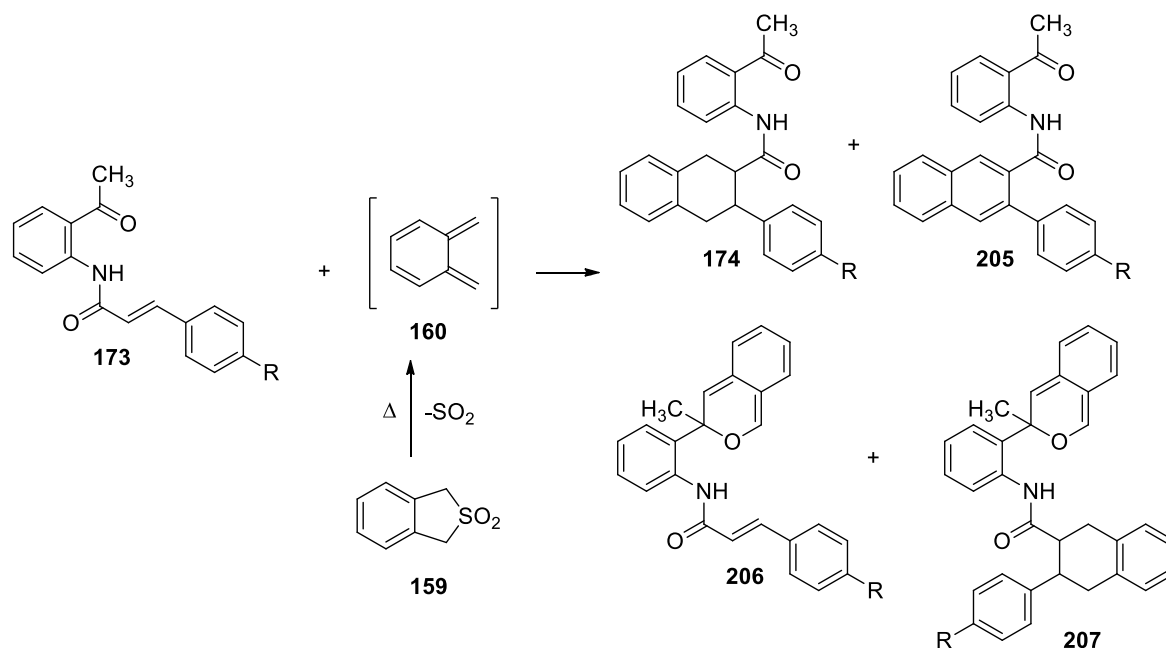


Figura 17 Efeito da coordenação do ácido de Lewis

A formação de complexos diferentes pode explicar a enantioselectividade das reações de cicloadição envolvendo compostos α,β -carbonílicos insaturados e ácidos de Lewis.^[5]

No âmbito do estudo da reatividade de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173** em reações de cicloadição com *o*-benzoquinodimetanos usaram-se as mesmas condições de reação otimizadas para a cicloadição de 2-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **163** com o *o*-benzoquinodimetano **159a** e observou-se a formação de 3 produtos desta reação **174**, **205**, **206**, **207** (Esquema 43).



Esquema 43 Síntese de *N*-(2-acetilfenil)-3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas **174**

Os resultados do rendimento dos produtos e sub-produtos desta reação de Diels-Alder para diferentes derivados encontram-se representados na Tabela 12.

Tabela 12 Rendimentos e compostos obtidos na reação de cicloadição de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-*aril*acrilamidas **173** com o *o*-benzoquinodimetano **159a**

R	Rendimento (%)			
	174	205	206	207
H	44	0	27*	0
NO ₂	0	18	0	65*

*Rendimento calculado para as estruturas propostas

Os resultados apresentados na Tabela 12 mostram a ausência de regioseletividade da reação, com ocorrência da reação de cicloadição esperada e possivelmente co-ocorrência de uma reação oxo-Diels-Alder, que levou à formação dos compostos **206a** e **207d**.

A formação dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **174** e totalmente desidrogenados **205** justifica-se pela desidrogenação *in situ*, sendo o agente oxidante o oxigênio atmosférico residual (apesar da atmosfera de azoto presente no meio reacional).

Os rendimentos obtidos sugerem que ambas as reações são influenciadas pela presença de grupos sacadores e dadores de elétrons, sendo os valores globais dos rendimentos bons 71 e 83%, para os derivados **173a** e **173d**.

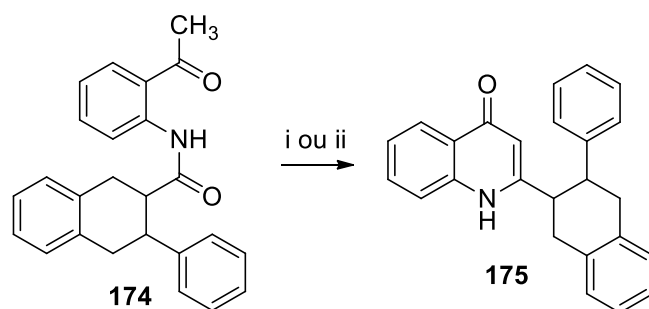
2.9 Síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas e 2-(3-aryl-naftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas

2.9.1 Metodologia descrita

Os métodos descritos para esta síntese consistem nas condições experimentais da ciclização de Camps, descritas previamente em 2.4.

2.9.2 Metodologia adoptada

Para a síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas **175** (Esquema 44), experimentou-se inicialmente a ciclização da *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a** com *t*-BuOK, em refluxo de THF seco, em atmosfera de azoto (Método 1, Tabela 14). Com o objetivo de melhorar e otimizar os rendimentos da ciclização intramolecular da *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a**, mudou-se a base para NaH. Com esta base mais forte, foi possível melhorar os rendimentos anteriores (Método 2, Tabela 14).



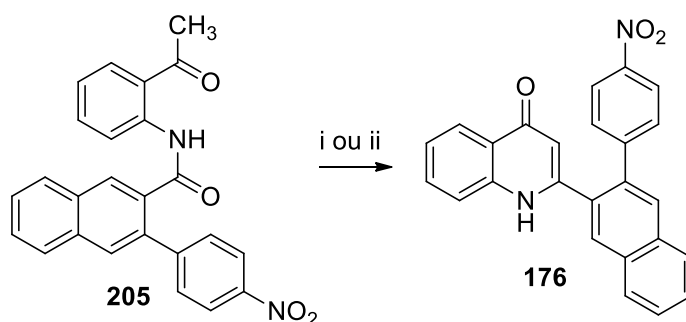
Esquema 44 Reagentes e condições: i. *t*-BuOK, THF, 80°C, N₂; ii. NaH, THF, 80°C, N₂

Os rendimentos obtidos apresentados na tabela 13, sugerem que o NaH é uma base mais adequada para esta ciclização, permitindo a síntese da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona **175a** com muito bom rendimento.

Tabela 13 Optimização da síntese da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona **175a**

	Base	Rendimento (%)
Método 1	<i>t</i> -BuOK	71
Método 2	NaH	94

O estudo anterior foi extendido ao derivado **205d**, o cicloaduto obtido com a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)acrilamida **173d** (Esquema 45).



Esquema 45 Reagentes e condições: i. *t*-BuOK, THF, 80°C, N₂; ii. NaH, THF, 80°C, N₂

Os rendimentos obtidos apresentados na tabela 14, reforçam os resultados apresentados na tabela 13, confirmando que o NaH é uma base mais adequada para esta ciclização intramolecular, tanto para o derivado tetra-hidroaromático **174a**, como para os desidrogenados **205d**.

Tabela 14 Optimização da síntese de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona **176**

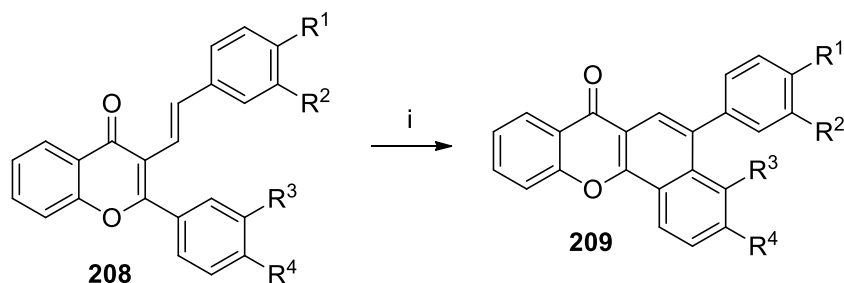
	Base	Rendimento (%)
Método 1	<i>t</i> -BuOK	47
Método 2	NaH	72

2.10 Síntese da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona

2.10.1 Metodologias descritas

Não existem métodos descritos para a síntese de 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-onas **177**, no entanto em trabalhos semelhantes foi descrita a síntese de compostos com alguma analogia estrutural **209**, em fotorreator (400 W).^[29] A fotociclização de **208** com formação de **209**, perspectiva a possibilidade da síntese de 15-

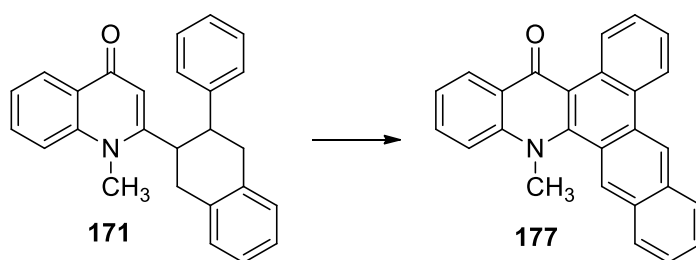
metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-onas **177** em condições experimentais semelhantes.



Esquema 46 Reagentes e condições: i. I₂, 1,2,4-TCB, hv

2.10.2 Metodologia adotada

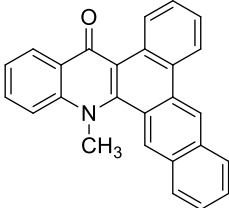
Com o objectivo de sintetizar a 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a** a partir da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a**, inicialmente experimentou-se a ciclização em fotorreactor, com o cloranil em 1,2,4-TCB, para formação de um novo anel aromático (Tabela 15, Método 1). Ao fim de dois dias e após recuperação total do reagente de partida, alterou-se o agente de desidrogenação. Neste contexto e tendo em conta o trabalho previamente descrito pelo grupo, experimentou-se a fotociclização da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a** com 0,10 equiv de I₂ em 1,2,4-TCB (Tabela 15, Método 2). Devido à obtenção de rendimentos insatisfatórios de 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a** ao fim de 5 dias, experimentou-se aumentar a quantidade de I₂ e o solvente da reação foi alterado para acetonitrilo, um solvente frequentemente usado para estas transformações.^[30-32]



Esquema 47 Síntese da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**

Os rendimentos da optimização da fotociclização de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a** em 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a** estão descritos na tabela 15.

Tabela 15 Rendimentos da síntese da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**

	Método	Tempo (dias)	Solvente	Rendimento (%)
	1	2	TCB	0
	2	5	TCB	4
	3	5	ACN	11

Esta reação é demorada (5 dias) e conduz à obtenção da acridona pretendida em baixo rendimento, contudo na reação ocorrem 3 etapas. Para além da desidrogenação do anel tetra-hidroaromático de **171a**, ocorre também a formação e a desidrogenação de um novo anel, para dar origem à 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**, sendo 11% o rendimento global destas 3 etapas. No futuro pretende-se continuar a optimização desta reação de ciclização/desidrogenação no fotorreator e também efetuar a síntese de **177a** a partir de **172a**, a 2-(3-fenilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona. Neste caso espera-se que a reação seja mais rápida, uma vez que envolve menos passos até à formação de **177a**.

Posteriormente, pretende-se aplicar as condições optimizadas na síntese das restantes 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-onas **177b-d**.

2.11 Bibliografia

- [1] Nicolaou KC, Snyder SA, Montagnon T, Vassilikogiannakis G, The Diels-Alder reaction in total synthesis, *Angew Chem Int Ed*, **2002**, *41*, 1668-1698.
- [2] Dewick PM (2010) Medicinal Natural Products – A Biosynthetic Approach. 3rd ed. West Sussex: John Wiley & Sons. pp. 373-373.
- [3] Vollhardt KP, Schore NE (2004) Química Orgânica – Estrutura e função. 4^a Ed. São Paulo: Bookman. pp. 519-519.
- [4] Katritzky AR, Dennis N, Cycloaddition Reactions of Heteroaromatic Six-membered Rings, *Chem Rev*, **1989**, *89*, 827-861.
- [5] Dias LC, Chiral Lewis Acid Catalysts in Diels-Alder Cycloadditions: Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Recent Systems, *J Braz Chem Soc*, **1997**, *8*, 289-332.
- [6] Segura JL, Martín N, *o*-Quinodimethanes: Efficient Intermediates in Organic Synthesis, *Chem Rev*, **1999**, *99*, 3199–3246.
- [7] Charlton JL, Plourde GL, Penner GH, Asymetric induction in Diels-Alder reactions of α -alkoxyorthoquinodimethanes, *Can J Chem*, **1989**, *67*, 1010-1014.
- [8] Tomé AC, Lacerda PSS, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS, *meso*-Arylporphyrins as dienophiles in Diels–Alder reactions: a novel approach to the synthesis of chlorins, bacteriochlorins and naphthoporphyrins, *Chem Commun*, **1997**, *13*, 1199-1200.
- [9] Tomé AC, Lacerda PSS, Silva AMG, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS, Synthesis of new tetrapyrrolic derivatives - porphyrins as dienophiles or dipolarophiles, *J Porphyrins Phthalocyanines*, **2000**, *4*, 532-537.
- [10] Tomé AC, Enes RF, Tomé JPC, Rocha J, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS, Elguero J, New Pyrimidine and Pyrimidone Derivatives of [60]Fullerene, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11141-11150.
- [11] Silva VLM, Silva AMS, Pinto DCGA, Cavaleiro JAS, Elguero J, 3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-5(3)-styrylpyrazoles: Synthesis and Diels-Alder Transformations. *Eur J Org Chem*, **2004**, 4348-4356.
- [12] Sandulache A, Silva AMS, Cavaleiro JAS, Diels-Alder reactions of chromone-3-carboxaldehydes with *ortho*-benzoquinodimethane. New synthesis of benzo[b]xanthenes, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 105-114.

- [13] Sandulache A, Silva AMS, Cavaleiro JAS, New Benzo[*b*]xanthenes from Diels-Alder Reactions of Chromone-3-carboxaldehydes with *ortho*-Benzoquinodimethanes, *Monatsh Chem*, **2003**, *134*, 551–563.
- [14] Patoilo DT, Silva AMS, Pinto DCGA, Tomé AC, Cavaleiro JAS, Synthesis of 5-Hydroxy-2-(naphth-2-yl)chromone derivatives, *J Heterocyclic Chem*, **2007**, *44*, 1345-1350.
- [15] Brito CM, Pinto DCGA, Silva AMS, Silva AMG, Tomé AC, Cavaleiro JAS, Diels–Alder Reactions of 2'-Hydroxychalcones with *o*-Benzoquinodimethane, *Eur J Org Chem*, **2006**, 2558–2569.
- [16] Seixas RSG, Silva AMS, Pinto DCGA, Cavaleiro JAS, A New Synthesis of Benzo[*b*]acridones, *Synlett*, **2008**, *20*, 3193-3197.
- [17] Almeida AIS, Silva VLM, Silva AMS, Pinto DCGA, Cavaleiro JAS, Synthesis of Novel (*E*)-*N*-Methyl-2-styryl-4-quinolones, *Synlett*, **2008**, *17*, 2593-2596.
- [18] Jones CP, Anderson KW, Buchwald SL, Sequential Cu-Catalysed Amidation-Base-Mediated Camps Ciclization: A Two Step Synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from *o*-Halophenones, *J Org Chem*, **2007**, *72*, 7968-7973.
- [19] Mphahlele MJ, El-Nahas AM, Tautomeric 2-arylquinolin-4(1*H*)-one derivatives-spectroscopic, X-ray and quantum chemical structural studies, *J Mol Struct*, **2004**, *688*, 129-136.
- [20] Avendaño C, Llama EF, Menéndes JC, Pedregal C, Söllhuber MM (1997) Ejercicios de Química Farmacéutica. Madrid, McGraw-Hill. Pp 296-297.
- [21] Cava MP, Deana AA, Condensed cyclobutane aromatic compounds. VI. The pyrolysis of 1,3-dihydroisothianaphthene-2,2-dioxide: a new synthesis of benzocyclobutene, *J Am Chem Soc*, **1959**, *81*, 4266-4268.
- [22] Dittmer DC, Silva AMS, Tomé AC (2009) 1,3-Dihydrobenzo[*c*]thiophene 2,2-Dioxide. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.
- [23] Yu B, Liu A-H, He L-N, Li B, Diao Z-F, Li Y-N, Catalyst-free approach for solvent-dependent selective oxidation of organic sulfides with oxone, *Green Chem*, **2012**, *14*, 957-962.
- [24] Da Silva G, Pires SMG, Silva VLM, Simões MMQ, Neves MGPMS, Rebelo SLH, Silva AMS, Cavaleiro JAS, A green and sustainable method for the oxidation

- of 1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophenes to sulfones using metalloporphyrin complexes, *Catal Commun*, **2014**, 56, 68-71.
- [25] Pires SMG, Simões MMQ, Santos ICMS, Rebelo SLH, Pereira MM, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS, Biomimetic oxidation of organosulfur compounds with hydrogen peroxide catalyzed by manganese porphyrins, *Appl Catal A-Gen*, **2012**, 439-440, 51-56.
- [26] Pires SMG, Simões MMQ, Santos ICMS, Rebelo SLH, Paz FAA, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS, Oxidation of organosulfur compounds using an iron(III) porphyrin complex: An environmentally safe and efficient approach, *Appl Cat B: Environ*, **2014**, 160-161, 80-88.
- [27] Patoilo DT, Silva AMS, Pinto DCGA, Santo CMM, Tomé C, Cavaleiro JAS, Tetrahydroquinazoline-substituted chromones from Diels-Alder reaction of (*E*)-2-styrylchromones and pyrimidine *ortho*-quinodimethane, *Tetrahedron Lett*, **2012**, 53, 2722-2725.
- [28] Silva AMS, Silva AMG, Tomé AC, Cavaleiro JAS, New Syntheses of Flavones from Diels-Alder Reactions of 2-Styrylchromones with *ortho*-benzoquinodimethanes, *Eur J Org Chem*, **1999**, 135-139.
- [29] Rocha DHA, Pinto DCGA, Silva AMS, Patonay T, Cavaleiro JAS, A New Synthesis of 5-Arylbenzo[*c*]xanthenes from Photoinduced Electrocyclisation and Oxidation of (*E*)-3-Styrylflavones, *Synlett*, **2012**, 23, 559-564.
- [30] Albini A, Germani L (2010) Photochemical Methods. *In*: Handbook of Synthetic Photochemistry (Albini A, Fagnoni M). Weinheim: Wiley-VCH. pp. 1-23.
- [31] Bach T, Hehn J, Photochemical Reactions as Key Steps in Natural Product Synthesis, *Angew Chem Int Ed*, **2011**, 50, 1000-1045.
- [32] Hoffmann N, Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis, *Chem Rev*, **2008**, 108, 1052-1103.

Capítulo 3

Caracterização estrutural de quinolin-4(1*H*)-onas e acridonas

3.1	Preâmbulo	91
3.2	2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 2-(3-arilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	92
3.2.1	Nomenclatura	92
3.2.2	Caracterização de 2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metil quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 2-(3-arilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	93
3.3	15-Metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15 <i>H</i>)-ona.....	107
3.3.1	Nomenclatura	107
3.3.2	Caracterização estrutural da 15-metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15 <i>H</i>)-ona	107
3.4	<i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas e <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arilnaftalen-2-carboxamidas	110
3.4.1	Nomenclatura	110
3.4.2	Caracterização estrutural de <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas e <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arilnaftalen-2-carboxamidas	111
3.5	2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona.....	114
3.5.1	Nomenclatura	114
3.5.2	Caracterização de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	114
3.6	Bibliografia.....	116

3.1 Preâmbulo

Actualmente são conhecidos milhões de compostos orgânicos, aumentando esse número todos os anos, com a preparação de milhares de compostos inéditos. Mais de 90% destes compostos orgânicos são sintetizados em laboratórios da indústria química ou ao nível universitário, correspondendo os restantes 10% a produtos isolados a partir de recursos naturais.^[1]

O uso de ferramentas espectroscópicas permitiu identificar com relativa facilidade os produtos isolados, tornando possível a confirmação dos produtos esperados de uma determinada síntese, assim como a elucidação estrutural de compostos nunca antes identificados, de origem sintética ou natural. As numerosas aplicações das técnicas espectroscópicas tornaram o uso destes métodos fundamental e corrente para a elucidação estrutural de compostos, em Química Orgânica.^[1]

Presentemente, diversas técnicas analíticas estão disponíveis para esse efeito, como a espectroscopia de infravermelho, ultravioleta, espectrometria de massa, raio-X, análise elementar e ressonância magnética nuclear. O recurso a mais que uma técnica é feita em função do tipo de informação estrutural pretendida e para confirmação de dados obtidos por outras técnicas. A elucidação estrutural a nível molecular requer o uso de diversas técnicas sendo sem dúvida a RMN a que tem um papel mais relevante.^[1]

Neste capítulo é apresentada e discutida a caracterização estrutural dos novos compostos obtidos ao longo deste trabalho, a qual foi efetuada recorrendo a estudos de RMN mono- e bidimensionais e de espectrometria de massa.

3.2 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

3.2.1 Nomenclatura

De acordo com as atuais recomendações da IUPAC, os nomes de compostos constituídos por mais do que um sistema cíclico (simples ou policíclico) é atribuído tendo por base um dos sistemas e considerando os restantes como substituintes. A seleção do núcleo principal tem em conta os seguintes parâmetros e de acordo com a seguinte ordem de prioridade:

1. O sistema contendo o maior número de anéis;
2. O sistema contendo o maior número de átomos;
3. O sistema menos hidrogenado.

Nos compostos sintetizados no âmbito deste trabalho, o sistema principal é o núcleo quinolin-4(1*H*)-ona (Sistema I, Figura 18). Os cicloadutos obtidos são considerados derivados de quinolin-4(1*H*)-onas contendo na posição C₂ um grupo naftilo (Sistema II, Figura 18), sendo que este também contém um grupo substituinte arilo (Sistema III, Figura 18), na posição C₃ do grupo naftilo.

Na nomenclatura dos cicloadutos com o anel naftilo não totalmente aromático, o seu estado de hidrogenação é indicado pelo prefixo “hidro-”, juntamente com o prefixo multiplicativo adequado, que caracteriza o número de átomos de hidrogénio adicionados. Esta operação é considerada como a redução das ligações duplas correspondentes, e assim, os átomos de hidrogénio só podem ser adicionados aos pares, no caso utilizando-se o prefixo “tetra-hidro-” para a redução de 2 ligações duplas.

Para fins de caracterização estrutural por RMN de ¹H e de ¹³C, a numeração dos prótons e carbonos dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos e desidrogenados é indicada na Figura 18.

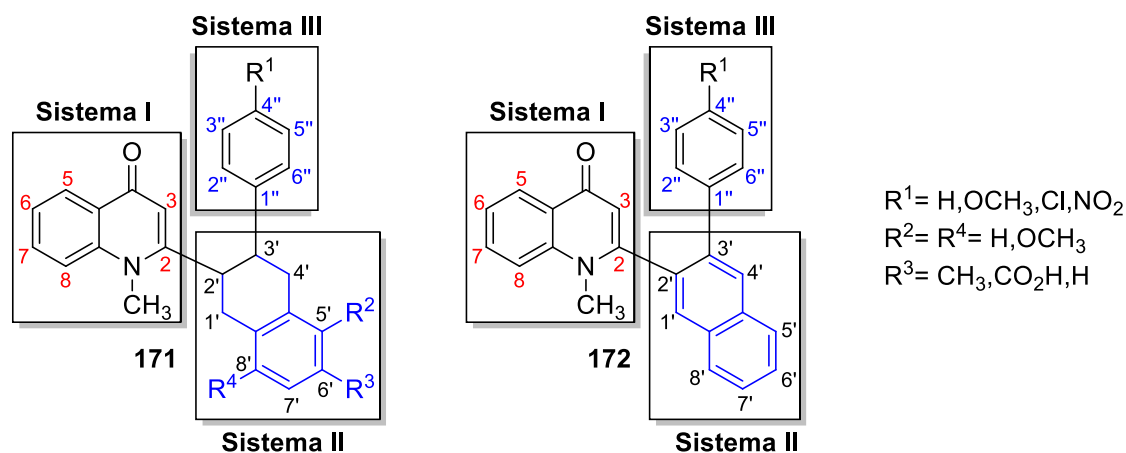


Figura 18 Numeração dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos e desidrogenados **171** e **172**

3.2.2 Caracterização de 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas e 2-(3-*aril*naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

Na elucidação estrutural dos cicloadutos (**171a-e**) obtidos na reação de Diels-Alder de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**163a-d**) com *o*-benzoquinodimetanos, procedeu-se à análise dos respectivos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e recorreu-se à comparação com os espectros de RMN das correspondentes (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas precursoras (**163a-d**) usadas como dienófilos nesta reação (Figura 19).

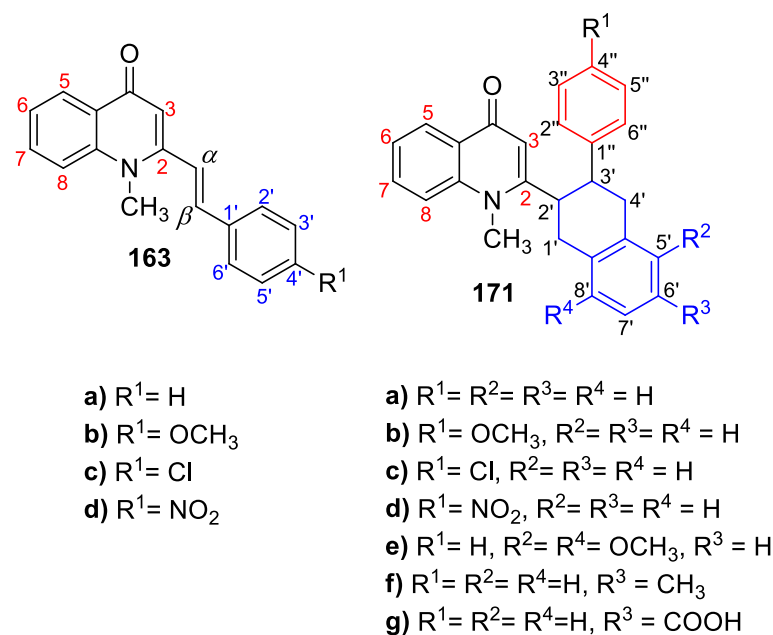


Figura 19 Estrutura e sistema de numeração dos dienófilos **163** e dos cicloadutos sintetizados **171**

A ausência dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- α e H- β do dienófilo é a principal característica dos espectros dos cicloadutos **171a-d** e que permite distingui-los facilmente dos compostos precursores (**163a-d**). Para além disso, os cicloadutos obtidos são caracterizados pela presença de um multiplete na região alifática do espectro, devido à ressonância dos prótons H-1' e H-4' do anel tetra-hidroaromático e dois duplos tripletos devidos à ressonância dos prótons H-2' e H-3' desse mesmo anel. No caso do cicloaduto **171b**, estes duplos tripletos surgem sob a forma de multiplete.

Na zona aromática dos espectros dos cicloadutos **171a-d**, verifica-se a presença de quatro prótons adicionais (por integração de sinais), em relação aos espectros dos dienófilos precursores.

As principais características do espectro de RMN de ^1H dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **171a-d**, são as seguintes:

- A presença de um singuleto a δ 3,72-3,81 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo N-CH_3 ;
- Um singuleto a δ 6,21-6,38 ppm devido à ressonância do próton H-3;
- Um duplo duplete devido à ressonância do próton H-5 a δ 8,30-8,37 ppm, o mais desprotegido devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo (C-4);
- O sinal devido à ressonância do próton H-6, a δ 7,31-7,34 ppm, que surge sob a forma de duplo tripleto, duplo duplete de dupletos, tripleto ou multiplete e o sinal devido à ressonância de H-8, que surge como um duplete ou duplo duplete a δ 7,43-7,47 ppm, e ambos mais protegidos que o H-7 devido ao efeito protetor do par de eletrões do azoto.
- A presença de um duplo duplete de dupletos, a δ 7,60-7,64 ppm, devido à ressonância do próton H-7, mais desprotegido que o H-6 e H-8 devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo.

A análise comparativa do espectro dos cicloadutos, com o espectro dos dienófilos no que se refere aos sinais devidos à ressonância dos prótons do sistema I, mostra pequenas alterações nos desvios químicos dos prótons H-3, H-5, H-7 e H-8, com preservação do padrão de multiplicidade dos sinais.

Em relação aos sinais devidos ao sistema II, os prótons alifáticos H-1',2',3',4' originam um sinal em forma de multiplete na zona mais protegida do espectro. Nalguns casos é possível atribuir o assinalamento individualizado dos prótons H-2' e H-3'. A ressonância

dos prótons do anel aromático originalmente do *o*-benzoquinodimetano, H-5',6',7',8', originam um sinal na forma de multipeto na zona aromática do espetro, nalguns casos resultando na sobreposição de sinais com as ressonâncias dos prótons do anel aromático do sistema III.

Verifica-se uma relação directa entre as ressonâncias e a densidade electrónica no anel aromático do sistema III. A substituição do anel III, na posição *para*, vai provocar alterações nos desvios químicos dos prótons aromáticos para campos mais altos ou mais baixos, dependendo da natureza electrónica do substituinte e da sua localização. Este efeito, representado na figura 20, influencia predominantemente os prótons H-3'',5'' (em posição *orto*, em relação ao substituinte). Os prótons em posição *meta* relativamente ao substituinte praticamente não são afectados por este efeito.^[2]



Figura 20 Efeito de ressonância no sistema III

Substituintes dadores de electrões vão aumentar a densidade electrónica no anel benzénico e consequentemente as ressonâncias dos prótons H-3'',5'' aparecem a campo mais alto. Pelo contrário, os prótons H-3'',5'' aparecem a campo mais baixo na presença de substituintes sacadores de electrões, pela diminuição da densidade electrónica no sistema III.

Como exemplo é apresentado na figura 21 um espetro de RMN de ^1H do cicloaduto **171b**, onde é possível verificar as principais características estruturais (mencionadas anteriormente), com a atribuição dos assinalamentos respetivos.

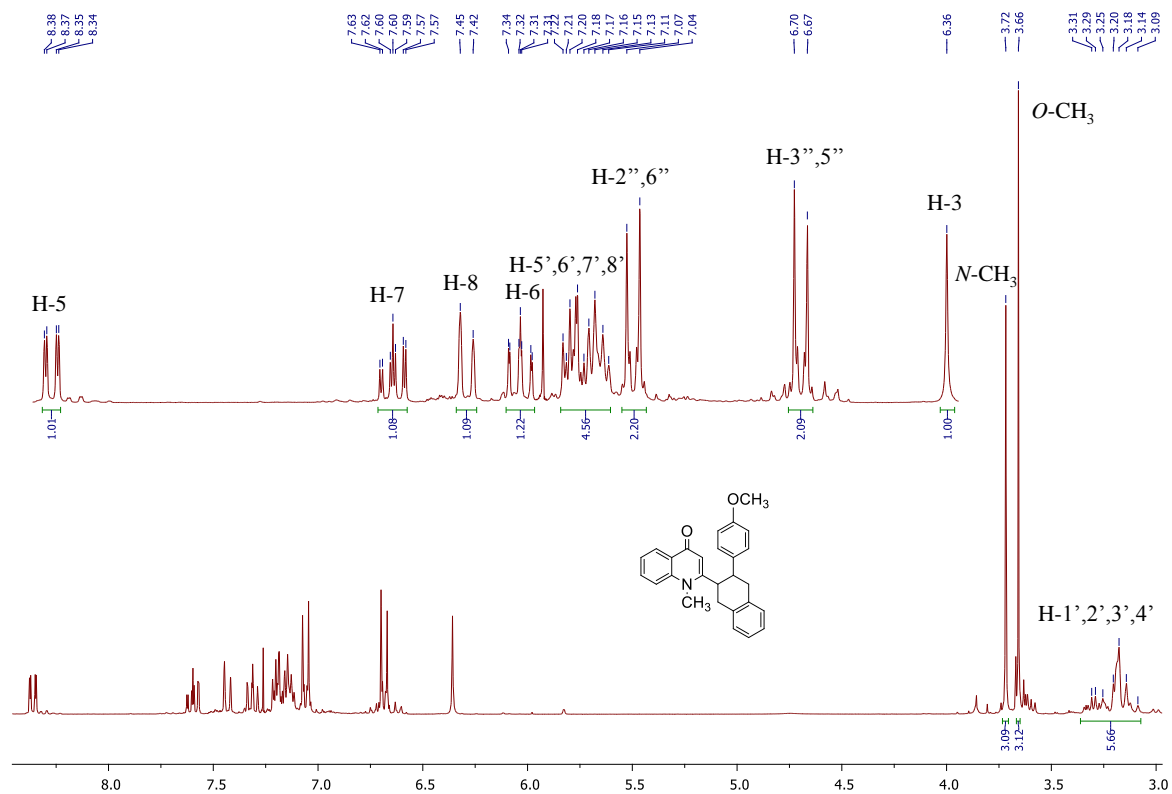


Figura 21 Espetro de RMN de ^1H de 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]quinolin-4(1H)-ona (171b)

Na tabela 16 são apresentados os desvios químicos (δ , em ppm), a multiplicidade dos sinais e respectivas constantes de acoplamento, resultantes da análise do espectro de RMN de ^1H dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos (171a-d). Nesta tabela são mencionadas as características espectrais destes derivados agrupadas de acordo com os sistemas I, II e III, previamente apresentados na Figura 18.

Tabela 10 Características dos espectros de RMN de ^1H de 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a-d**

	171a	171b	171c	171d
Sistema I				
<i>N</i> -CH ₃	3,73; s; 3H	3,72; s; 3H	3,75; s; 3H	3,81; s; 3H
H-3	6,38; s; 1H	6,36; s; 1H	6,32; s; 1H	6,21; s; 1H
H-5	8,37; dd; 1H <i>J</i> = 7,8; 1,6 Hz	8,36; dd; 1H <i>J</i> = 7,9; 1,7 Hz	8,37; dd; 1H <i>J</i> = 7,7; 1,6 Hz	8,30; dd; 1H <i>J</i> = 8,0; 1,6 Hz
H-6	7,33; ddd; 1H <i>J</i> = 7,8; 7,2; 0,8 Hz	7,31; ddd; 1H <i>J</i> = 7,9; 7,7; 0,7 Hz	7,34; t; 1H <i>J</i> = 7,7 Hz	7,28-7,34; m; 1H
H-7	7,60; ddd; 1H <i>J</i> = 8,7; 7,2; 1,6 Hz	7,60; ddd; 1H <i>J</i> = 8,2; 7,7; 1,7 Hz	7,62; ddd; 1H <i>J</i> = 8,2; 7,7; 1,6 Hz	7,64; ddd; 1H <i>J</i> = 8,8; 7,2; 1,5 Hz
H-8	7,43; d; 1H <i>J</i> = 8,7 Hz	7,43; d; 1H <i>J</i> = 8,2 Hz	7,46; d; 1H <i>J</i> = 8,2 Hz	7,47; dd; 1H <i>J</i> = 8,8; 2,4 Hz
Sistema II				
H-1',4'	3,15-3,28; m; 4H	3,09-3,41; m; 4H	3,07-3,30; m; 4H	3,07-3,31; m; 4H
H-2'	3,68; dt; 1H <i>J</i> = 10,8; 5,4 Hz	3,09-3,41; m; 1H	3,38; dt; 1H <i>J</i> = 10,8; 5,2 Hz	3,46; dt; 1H <i>J</i> = 11,0; 5,2 Hz
H-3'	3,40; dt; 1H <i>J</i> = 10,8; 5,4 Hz	3,58-3,63; m; 1H	3,64; dt; 1H <i>J</i> = 10,8; 5,3 Hz	3,71; dt; 1H <i>J</i> = 11,0; 4,8 Hz
H-5', 8'	7,16-7,22; m; 2H	7,11-7,22; m; 2H	7,15-7,23; m; 2H	7,12-7,28; m; 2H
H-6', 7'	7,16-7,22; m; 2H	7,11-7,22; m; 2H	7,15-7,23; m; 2H	7,20-7,25; m; 2H
Sistema III				
H-2'',6''	7,16-7,22; m; 2H	7,06; d; 2H <i>J</i> = 8,7 Hz	7,10; d; 2H <i>J</i> = 8,6 Hz	7,30; d; 2H <i>J</i> = 8,7 Hz
H-3'',5''	7,16-7,22; m; 2H	6,68; d; 2H <i>J</i> = 8,7 Hz	7,15; d; 2H <i>J</i> = 8,6 Hz	8,01; d; 2H <i>J</i> = 8,7 Hz
H-4''	7,16-7,22; m; 1H	-	-	-
4''-OCH ₃	-	3,67; s; 3H	-	-

Na figura 22 é apresentado como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C da 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)]quinolin-4(1*H*)-ona (**171b**).

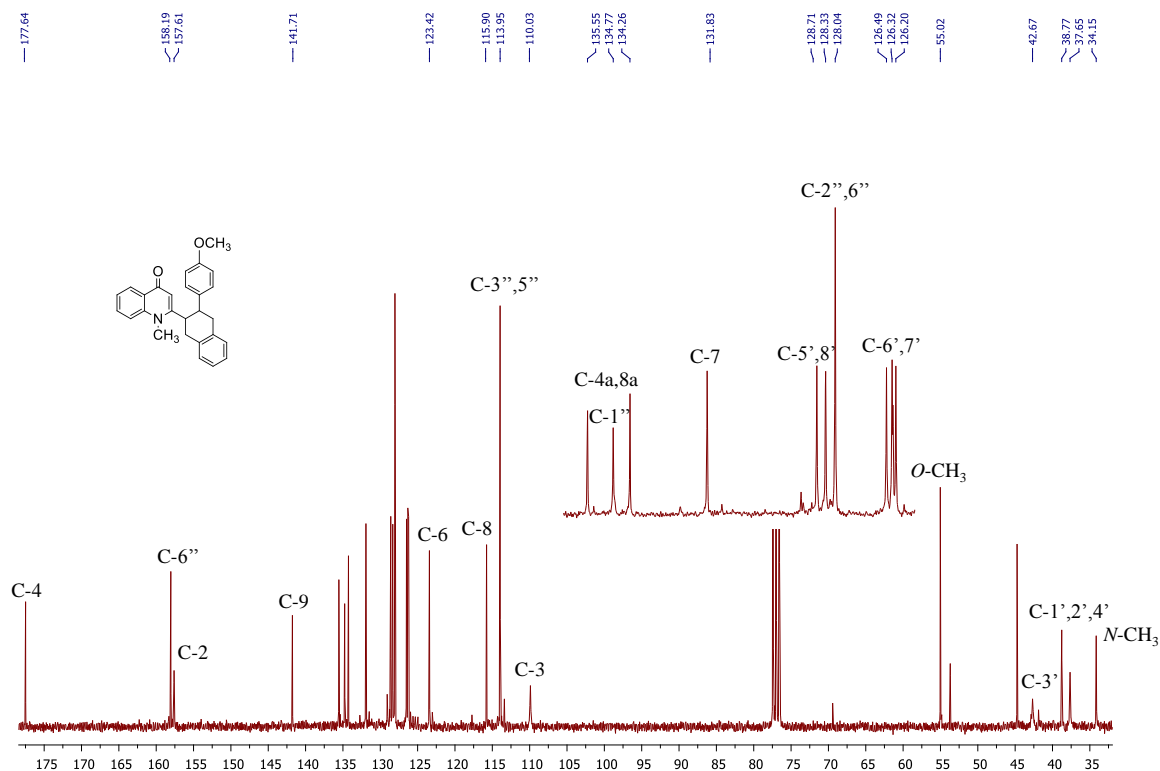


Figura 22 Espectro de RMN de ^{13}C de 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona (**171b**)

No espectro de RMN de ^{13}C , também é visível o efeito dador de elétrons por ressonância mencionado anteriormente, estando os carbonos C-3'',5'' mais protegidos, na presença do grupo metoxilo em C-4''. No caso de substituintes sacadores de elétrons (como o grupo nitro) apesar de serem fortemente sacadores, ao contrário do que seria expectável, devido ao efeito do campo elétrico, os desvios químicos de C-3'',5'' surgem a campo mais alto. Este fenómeno de distorção do efeito do campo elétrico, é facilmente explicado pelo mesomerismo do grupo nitro, que predomina sobre o efeito sacador de elétrons do grupo nitro.^[3]

Na tabela 17 são apresentadas as características dos espectros de RMN de ^{13}C dos quatro cicloadutos sintetizados **171a-d**, sendo os carbonos agrupados nos sistemas I, II e III, tal como na tabela 16.

Tabela 11 Características dos espectros de RMN de ^{13}C de 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a-d**

	171a	171b	171c	171d
Sistema I				
<i>N</i> -CH ₃	34,2	34,2	34,2	34,2
C-2	157,4	157,6	156,9	156,3
C-3	110,1	109,9	110,0	109,7
C-4	177,6	177,5	177,5	177,4
C-5	126,4	126,2	126,6	126,4
C-6	123,5	123,4	123,6	123,8
C-7	132,0	131,9	132,1	132,3
C-8	115,7	115,8	115,7	115,8
C-9	141,9	141,8	141,8	141,8
C-10	126,5	126,29	126,39	126,3
Sistema II				
C-1',2',4'	37,8; 38,8; 42,6	37,6; 38,8	37,7; 37,8; 45,0	37,6; 38,8
C-3'	45,8	42,7	42,4	45,4
C-4a',8a'	134,4; 135,6	134,3; 135,5	134,1; 135,1	133,7; 134,4
C-5',8'	128,5; 128,71	128,3; 128,6	128,4; 128,6	128,5; 128,6
C-6',7'	126,58; 126,64; 126,8	126,32; 126,5	126,42; 126,5	126,7; 126,8
Sistema III				
C-1''	142,9	134,8	141,5	150,7
C-2'',6''	127,2	128,0	128,5	124,0
C-3'',5''	128,74	114,0	128,9	128,0
C-4''	126,8	158,0	132,4	146,6
4''-OCH ₃	-	55,0	-	-

As conectividades, a longa distância, observadas nos espectros de HMBC permitiram a confirmação dos sinais dos carbonos anteriormente atribuídos, e o assinalamento dos carbonos quaternários (C-9, C-10, C-2', C-3', C-4a', C-8a', C-1'' e C-4''), com base nas seguintes correlações H-5 → C-9, C-7, C-4; H-3 → C-2'; H-2'',6'' → C-3',4''; H-1' → C-8a', H-4' → C-4a' e H-3'',5'' → C-1'' (Figura 21).

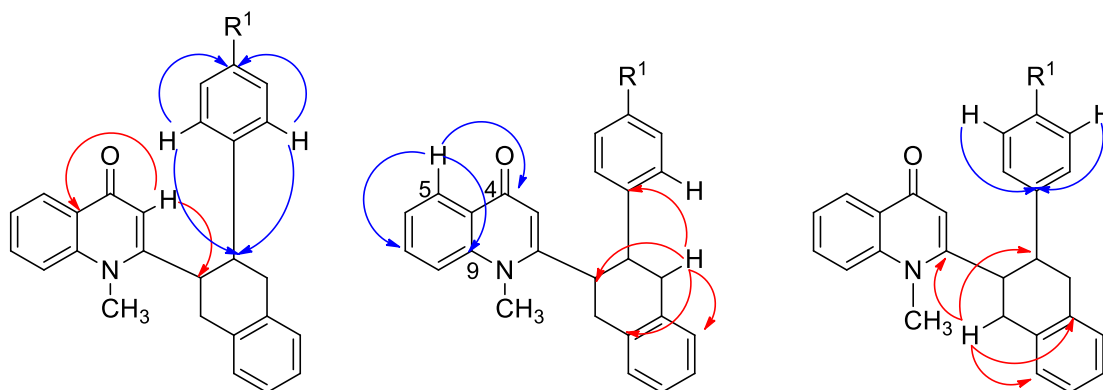


Figura 23 Principais conectividades observadas nos espectros de HMBC de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a-d**

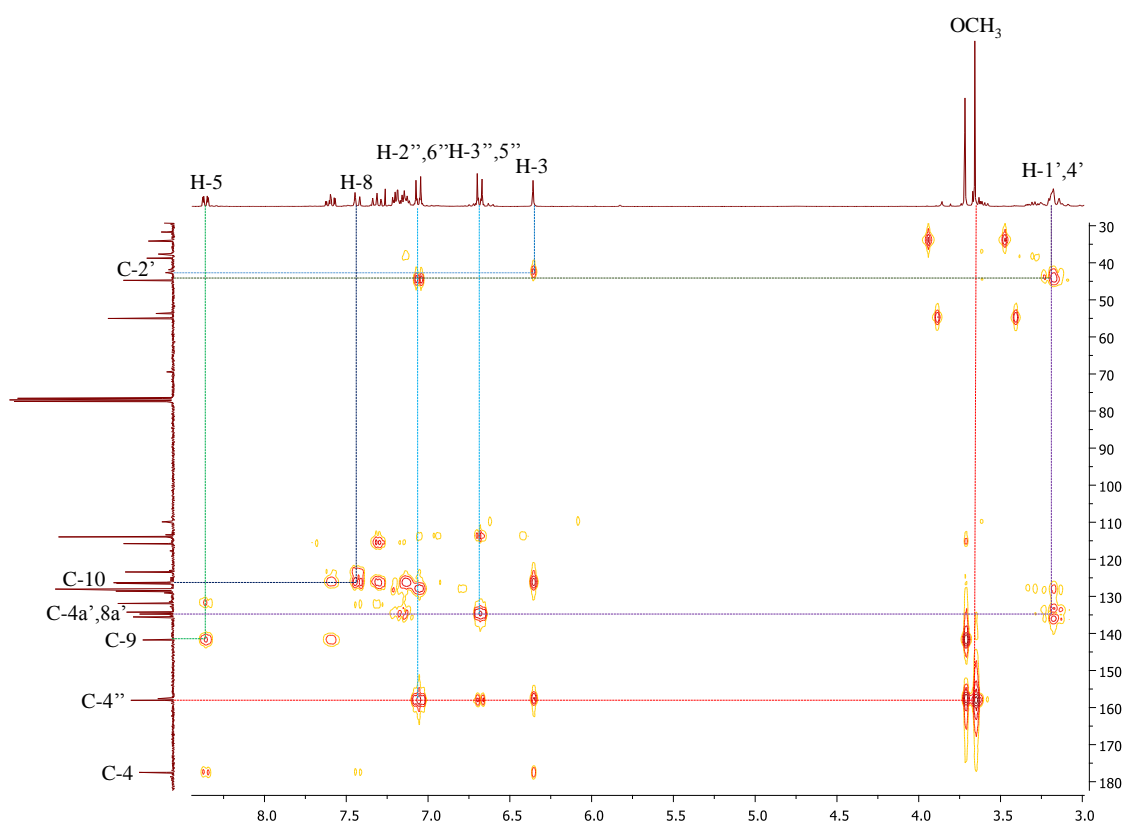


Figura 24 Espectro de HMBC da 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-onas **171b**

A análise do espectro de NOESY permitiu o estabelecimento da estereoquímica dos cicloadutos **171a-d**, estando o próton H-2' em posição *trans* em relação ao H-3', uma vez que estes prótons não apresentam correlação no espectro de NOESY apesar de serem prótons do mesmo anel. Esta estereoquímica era teoricamente a esperada uma vez que uma

das características da reação de Diels Alder é a sua estereoespecificidade, o que significa que há conservação da estereoquímica do dienófilo no produto da reação.

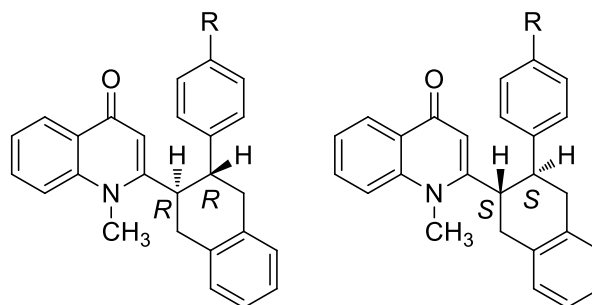


Figura 25 Elucidação da estereoquímica dos cicloadutos **171a-d**

A formação de 2-[(2,3-*trans*)-3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a-d** (Figura 25) é sugerida pela constante de acoplamento dos prótons H-2', H-3', constante típica dos prótons *trans*-diaciais. A ausência de correlação entre os sinais de H-2' e H-3' indica a retenção da configuração *trans* dos reagentes de partida **163a-d** nos cicloadutos **171a-d**.

No seguimento da extensão do estudo da caracterização dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **171a-d** onde se verificou a influência do substituinte na posição 4'' do sistema III, foi possível observar algumas alterações no padrão de substituição do sistema II (anel naftilo) com a síntese do cicloaduto **171e**.

No espectro do cicloaduto **171e** observa-se a presença de um singuleto devido à ressonância dos prótons do grupo *N*-CH₃ do sistema I, com sobreposição dos grupos metoxilo do sistema II, a δ 3,80 ppm.

A principal diferença entre os espectros dos cicloadutos **171a** e **171e** são verificadas no padrão de substituição do anel naftilo, onde se observa a ausência do sinal devido à ressonância dos prótons H-5',8' e o aparecimento de um singuleto a 6,72 ppm, devido à ressonância dos prótons H-6',7'. Além disso, observa-se que os prótons do anel tetra-hidroaromático se apresentam ligeiramente mais protegidos do que no cicloaduto **171a**.

Os sistemas I e III do cicloaduto **171e** mantêm os sinais característicos do cicloaduto **171a**, com manutenção do padrão de multiplicidade e valores de desvio químico semelhantes.

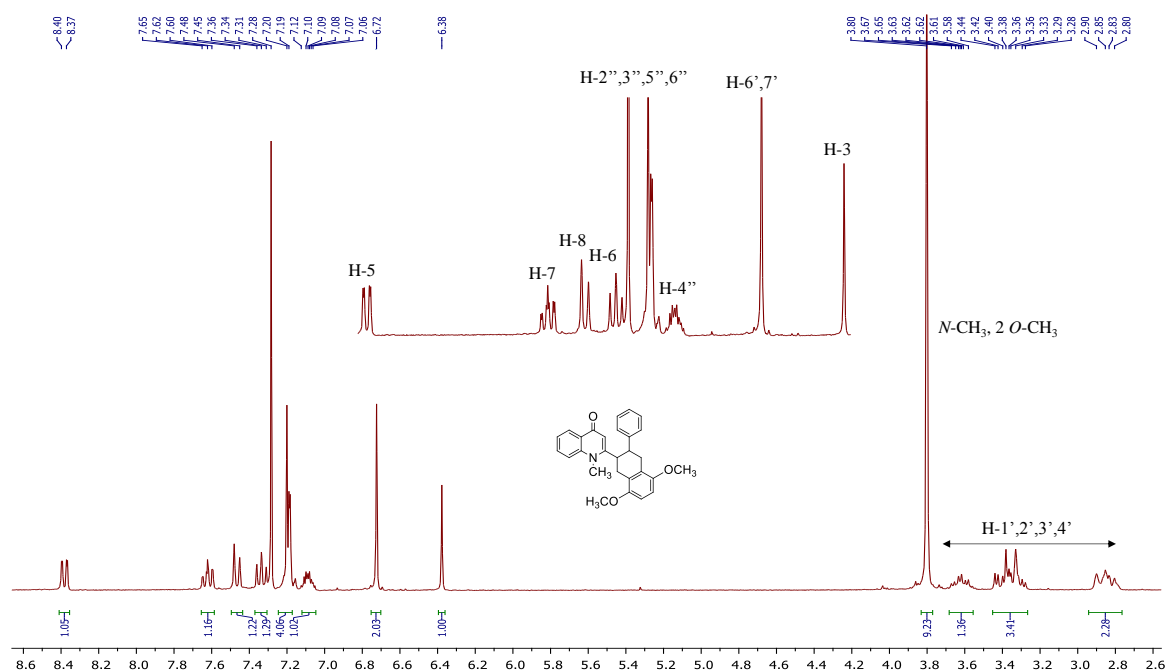


Figura 26 Espectro de RMN de ^1H de 2-(3-fenil-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171e**

A elucidação estrutural dos cicloadutos **172a-d** obtidos na desidrogenação de 2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a-d** foi efetuada por análise dos espectros correspondentes e por comparação com os espectros dos respectivos cicloadutos tetra-hidroaromáticos precursores **171a-d**.

A análise comparativa dos sinais devidos à ressonância dos prótons dos sistemas I e III das 2-(3-arilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-(1*H*)-onas **172** com os sinais equivalentes da estrutura dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **171** mostra pequenas alterações nos desvios químicos dos prótons H-3, H-5, H-7, H-8, H-2'',6'', H-3'',5'' e H-4'', com preservação do padrão de multiplicidade destes sinais.

As alterações mais evidentes são devidas às ressonâncias dos prótons do sistema II, com desaparecimento dos multipletos e duplos tripletos correspondentes às ressonâncias dos prótons H-1', H-2', H-3' e H-4'. Na análise do espectro de RMN de ^1H , é ainda visível o aparecimento de dois novos singletos, correspondentes aos prótons H-1' e H-4', sendo H-4' o próton que se encontra mais desprotegido. Este facto deve-se a efeitos estéreis, isto é, à repulsão das nuvens eletrónicas de H-4' e do grupo metilo devido à sua proximidade. No entanto a ligação simples C-2 – C-2' alivia essa repulsão uma vez que a estrutura não será planar e apresentará, porque tem essa possibilidade, um pequeno desvio de planos, razão

pela qual diferença dos desvios químicos entre H-1' (δ 7,93 - 8,02 ppm) e H-4' (δ 7,99 - 8,09 ppm) não é muito grande. Pela integração, verifica-se o aumento do número de prótons aromáticos, com sobreposição dos respectivos sinais. De acordo com as correlações observadas no espectro de NOESY ($NCH_3 \rightarrow H-2'',6''$ e $NCH_3 \rightarrow H-8$) a estrutura dos cicloadutos **172a-d** deve ser representada como indicado na figura 27.

Na figura 27 apresenta-se como exemplo o espectro da 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1H)-ona **172b** onde é possível verificar as principais características estruturais (mencionadas anteriormente), com a atribuição dos assinalamentos respectivos.

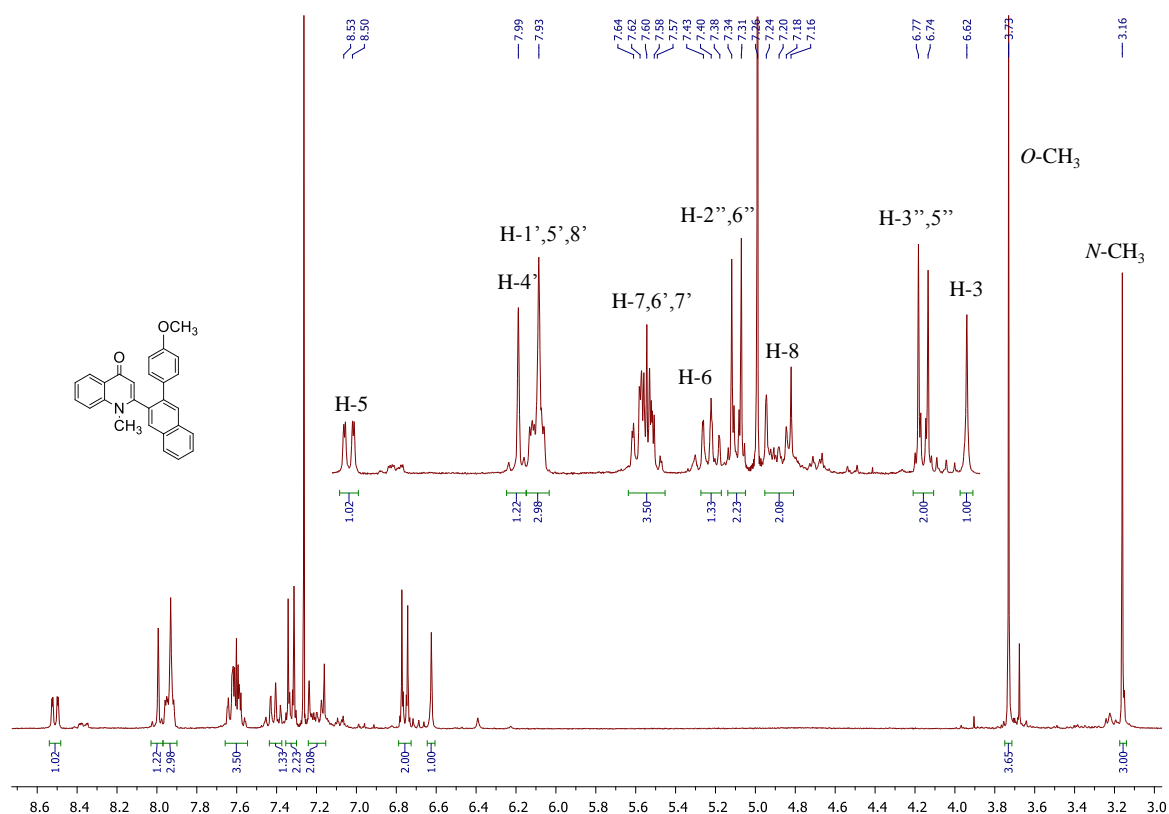


Figura 27 Espectro de RMN da 1H de 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1H)-ona **172b**

Na tabela 18 são apresentados os desvios químicos, a multiplicidade dos sinais e as respectivas constantes de acoplamento, resultantes da análise do espectro de RMN de 1H dos cicloadutos desidrogenados **172a-d**. Nesta tabela são mencionadas as características

espetrais destes derivados, agrupadas de acordo com os sistemas I, II e III, previamente mencionados na Figura 18.

De referir que a ordem dos desvios químicos dos grupos $N\text{-CH}_3$ e OCH_3 é invertida nos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **171b** e totalmente desidrogenados **172b**.

Tabela 12 Características dos espetros de RMN de ^1H de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **172a-d**

	172a	172b	172c	172d
Sistema I				
$N\text{-CH}_3$	3,13; s; 3H	3,16; s; 3H	3,17; s; 3H	3,22; s; 3H
H-3	6,62; s; 1H	6,62; s; 1H	6,59; s; 1H	6,61; s; 1H
H-5	8,51; dd; 1H $J = 7,7; 1,5 \text{ Hz}$	8,51; dd; 1H $J = 7,7; 1,5 \text{ Hz}$	8,51; dd; 1H $J = 7,8; 1,6 \text{ Hz}$	8,52; dd; 1H $J = 8,1; 1,5 \text{ Hz}$
H-6	7,37-7,41; m; 1H	7,40; t; 1H $J = 7,7 \text{ Hz}$	7,42; ddd; 1H $J = 7,8; 7,6; 0,7 \text{ Hz}$	7,45-7,50; m; 1H
H-7	7,57-7,64; m; 1H	7,56-7,64; m; 1H	7,61-7,67; m; 1H	7,68-7,71; m; 1H
H-8	7,19-7,26; m; 1H	7,24-7,26; m; 1H	7,26; d; 1H $J = 8,8 \text{ Hz}$	7,24-7,32; m; 1H
Sistema II				
H-1'	7,98; s; 1H	7,93; s; 1H	7,94; s; 1H	8,02; s; 1H
H-4'	8,02; s; 1H	7,99; s; 1H	8,01; s; 1H	8,09; s; 1H
H-5', 8'	7,95-7,98; m; 2H	7,91-7,96; m; 2H	7,94-7,98; m; 2H	7,99-8,04; m; 2H
H-6', 7'	7,57-7,64; m; 2H	7,56-7,64; m; 2H	7,61-7,67; m; 2H	7,68-7,71; m; 2H
Sistema III				
H-2'', 6''	7,37-7,41; m; 2H	7,33; d; 2H $J = 8,8 \text{ Hz}$	7,21; d; 2H $J = 8,6 \text{ Hz}$	7,62; d; 2H $J = 8,7 \text{ Hz}$
H-3'', 5''	7,19-7,26; m; 2H	6,76; d; 2H $J = 8,8 \text{ Hz}$	7,35; d; 2H $J = 8,6 \text{ Hz}$	8,13; d; 2H $J = 8,7 \text{ Hz}$
H-4''	7,19-7,26; m; 2H	-	-	-
4''-OCH $_3$	-	3,73; s; 3H	-	-

Na figura 28 é apresentado como exemplo o espetro de RMN de ^{13}C da 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona **172b**.

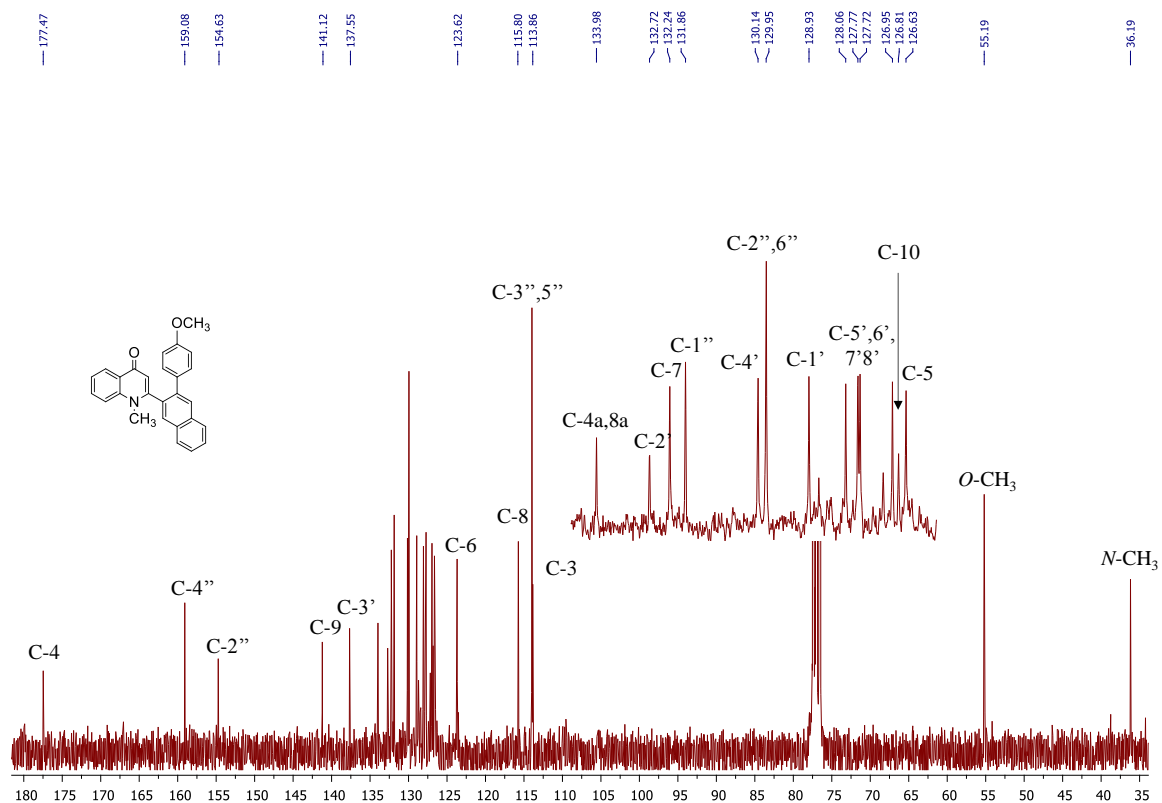


Figura 28 Espetro de RMN de ¹³C da 1-metil-2-[3-(4-metoxifenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1H)-ona **172b**

Na tabela 19 são apresentadas as características dos espectros de RMN de ¹³C de três cicloadutos desidrogenados **1721a-c**, sendo os carbonos agrupados no Sistema I, II e III, tal como nas tabelas 16, 17 e 18, anteriormente apresentadas.

Tabela 13 Características dos espectros de RMN de ^{13}C de 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **172a-c**

	172a	172b	172c
Sistema I			
<i>N</i> -CH ₃	36,3	36,2	36,3
C-2	154,4	154,7	157,4
C-3	114,0	113,9	113,9
C-4	177,5	177,5	177,5
C-5	126,7	126,6	126,7
C-6	123,6	123,7	123,8
C-7	132,2	132,2	132,2
C-8	115,6	115,7	115,7
C-9	141,2	141,2	141,2
C-10	127,2	126,8	127,4
Sistema II			
C-1'	129,3	128,9	129,4
C-2'	133,9	132,7	132,4
C-3'	138,0	137,7	138,0
C-4'	130,1	130,1	130,3
C-4a'	132,1	134,0	133,8; 133,9
C-8a'	132,7	134,0	133,8; 133,9
C-5',8'	127,9; 128,1	127,0; 127,7; 127,8; 128,1	127,4; 127,9; 128,0; 128,1
C-6',7'	127,7; 127,8	126,3; 126,5	127,4; 127,9; 128,0; 128,1
Sistema III			
C-1''	139,5	131,9	136,7
C-2'',6''	128,8	130,0	128,8
C-3'',5''	128,5	114,0	130,0
C-4''	127,9; 128,1	159,1	138,0
4''-OCH ₃	-	55,2	-

3.3 15-Metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona

3.3.1 Nomenclatura

Sistemas policíclicos *orto*- e *peri*-fundidos como o presente na 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**, sem nome trivial ou semi-sistemático atribuído, designam-se pela seleção de um componente com um nome trivial ou semi-sistemático para componente principal e denominando os restantes componentes através de prefixos. O componente principal é selecionado de forma a incluir o maior número de anéis. Na figura 29 é indicada a numeração deste sistema policíclico, sendo visível a atribuição do sistema principal (a preto) e restantes (a vermelho e azul).

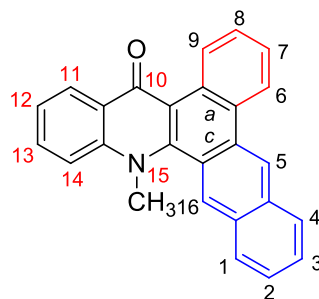


Figura 29 Numeração atribuída à 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**

Segundo as recomendações da IUPAC são também usados prefixos de fusão contraídos, como o “benzo-” e o “nafto-”. Os localizadores referentes às posições são citados entre parêntesis rectos. Para o efeito considera-se como sistema principal a acridona *orto*-fundida no lado *a* (da acridona) com uma unidade benzénica e com uma unidade naftílica no lado *c* (da acridona) dando-se a fusão pelas posições 2 e 3 da unidade naftílica.

3.3.2 Caracterização estrutural da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona

Para efeitos de elucidação estrutural do composto sintetizado procedeu-se à comparação do espectro de RMN de ^1H da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona, com os espectros dos seus precursores sintéticos (o cicloaduto tetra-hidroaromático **171a** e o correspondente cicloaduto desidrogenado **172a**).

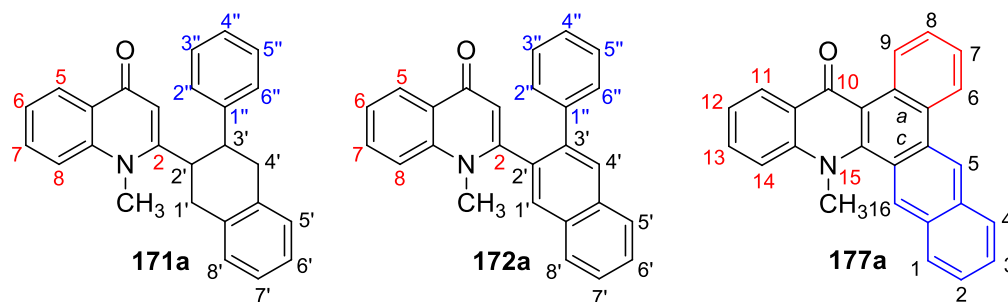


Figura 30 Comparação estrutural e numeração dos compostos **171a**, **172a** e **177a**

Em relação ao cicloaduto tetra-hidroaromático **171a**, o precursor utilizado na síntese da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**, verificam-se pequenas alterações nos desvios das ressonâncias devidas aos prótons do sistema I (H-5, H-6, H-7 e H-8), correspondentes aos prótons H-11, H-12, H-13 e H-14. Verifica-se ainda a preservação do padrão de multiplicidades desses prótons. É visível o desaparecimento do multiplete correspondente à ressonância dos prótons H-1', H-2', H-3' e H-4'. Na análise do espectro é ainda visível o aparecimento de 2 novos singuletos, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-5 (δ 7,70 ppm) e H-16 (δ 9,71 ppm), sendo que este último se encontra muito mais desprotegido devido a factores estéreos, isto é, à repulsão das nuvens eletrónicas de H-16 e do grupo metilo devido à sua proximidade espacial e à planaridade desta molécula. Pela integração, verifica-se o aumento do total de prótons aromáticos, com sobreposição parcial de alguns sinais.

Em relação ao cicloaduto desidrogenado **172a** também se verificam pequenas alterações nos desvios das ressonâncias devidas aos prótons do sistema I (H-5, H-6, H-7 e H-8), correspondentes aos prótons H-11, H-12, H-13 e H-14, com preservação do padrão de multiplicidades desses prótons. É visível o desaparecimento do singuleto correspondente ao próton H-3. Pela análise da integração do número total de prótons na zona aromática, verifica-se uma diminuição do número destes prótons, devida ao desaparecimento de H-3, que embora não sendo um próton aromático surge nos espectros dos compostos **171a** e **172a**, a δ 6,38 e 6,62 ppm, respectivamente. A presença dos dois singuletos devidos aos prótons H-16 e H-5 no composto **177a**, conjuntamente com o desaparecimento do singuleto correspondente à ressonância do próton H-3 e dos sinais devidos à ressonância dos prótons alifáticos (H-1', H-2', H-3' e H-4') do composto precursor **171a**, é indicativa da ciclização do precursor sintético com desidrogenação do novo anel formado.

Resumidamente, as características mais facilmente identificáveis no espectro de RMN de ^1H do composto **177a** são as seguintes:

- O sinal devido à presença do grupo $N\text{-CH}_3$ a δ 3,97 ppm;
- A presença de um singuleto a δ 9,71 ppm devido à ressonância do próton H-16, que se encontra muito desprotegido pelo efeito estérico desprotetor do $N\text{-CH}_3$;
- O sinal devido à ressonância do próton H-5, a δ 7,71 ppm;
- A presença de um duplo duplete a δ 8,58 devido à ressonância do próton H-11, o mais desprotegido do sistema I devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo (C-10).

A integração dos restantes sinais na zona aromática do espectro é consistente com o número de prótons aromáticos esperados para o composto **177a**.

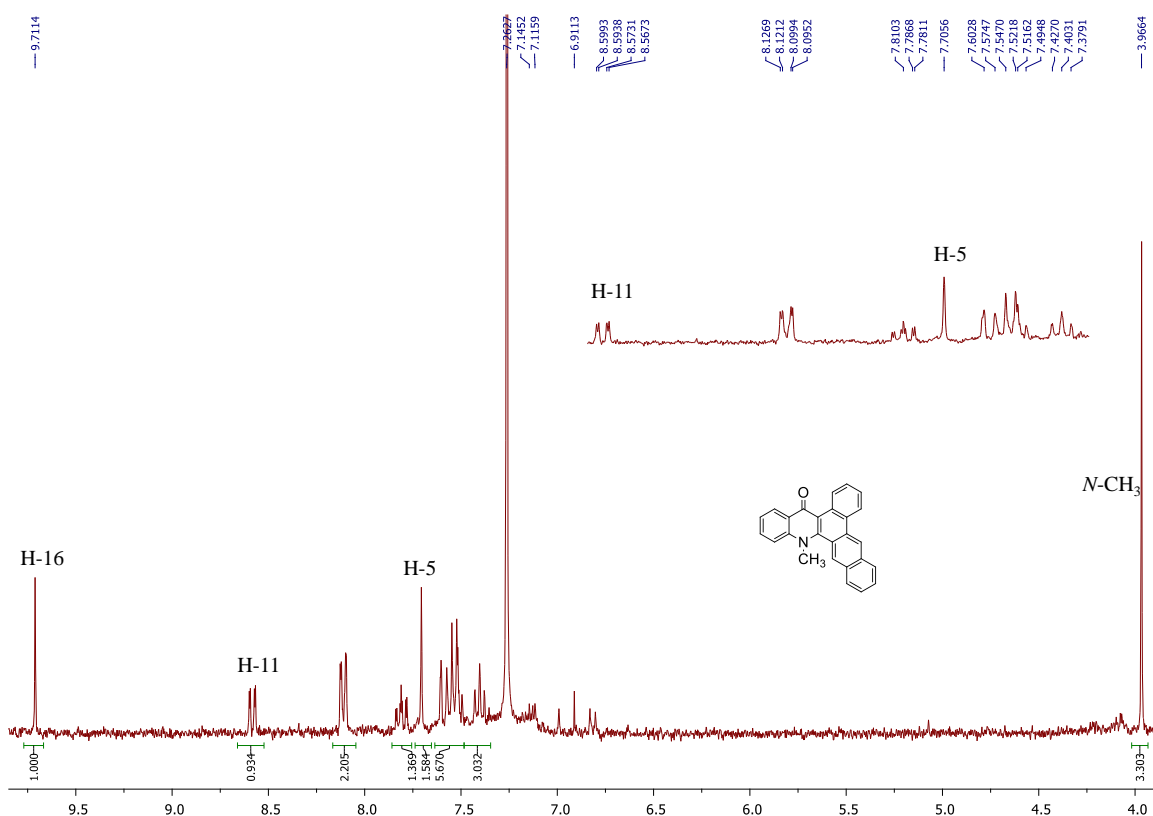


Figura 31 Espectro de RMN de ^1H da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona **177a**

3.4 *N*-(2-acetilfenil)-3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas e *N*-(2-acetilfenil)-3-aryl-naftalen-2-carboxamidas

3.4.1 Nomenclatura

Estes cicloadutos, as *N*-(2-acetilfenil)-3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas **174** e as *N*-(2-acetilfenil)-3-aryl-naftalen-2-carboxamidas **205**, são considerados derivados da carboxamida (R-CO-NHR'), onde o grupo R é um grupo naftilo ligado ao carbonilo pela posição C₂ (Sistema II), e que por sua vez contém um grupo substituinte arilo na posição C₃ (Sistema III). O grupo 2-acetilfenilo é o substituinte R' ligado ao azoto e designado como Sistema I (Figura 32).

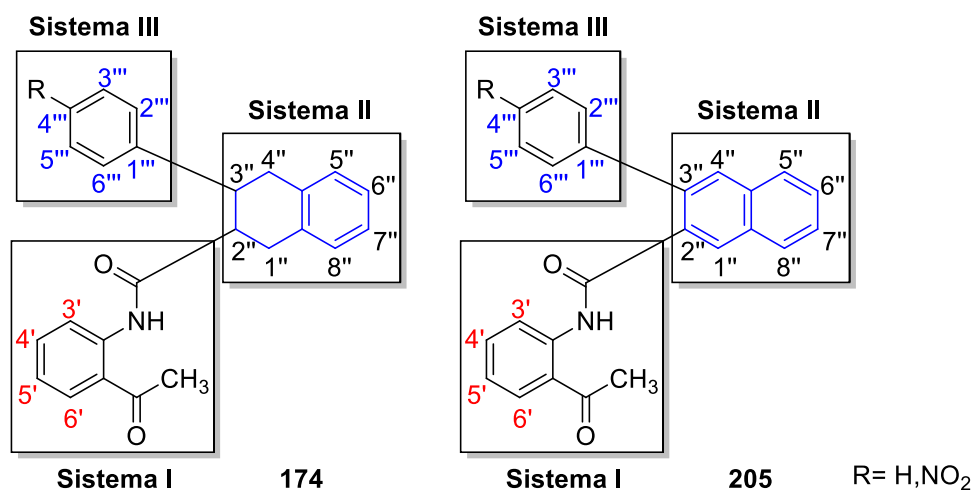


Figura 32 Numeração dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **174** e desidrogenados **205**

À semelhança dos outros cicloadutos já mencionados nesta dissertação, quando o sistema II não está totalmente desidrogenado, o prefixo “hidro-“ deve ser indicado conjuntamente com o prefixo multiplicativo adequado, correspondendo à redução de duas ligações duplas.

Para fins de caracterização estrutural por RMN de ¹H e ¹³C, a numeração dos prótons e carbonos adotada para estes cicloadutos tetra-hidroaromáticos **174** e desidrogenados **205** é a mencionada na Figura 32.

3.4.2 Caracterização estrutural de *N*-(2-acetilfenil)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas e *N*-(2-acetilfenil)-3-arilnaftalen-2-carboxamidas

A elucidação estrutural de *N*-(2-acetilfenil)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamidas **174** teve por base a comparação com o espectro de RMN de ^1H do respectivo precursor sintético, o dienófilo **173** (Figura 33).

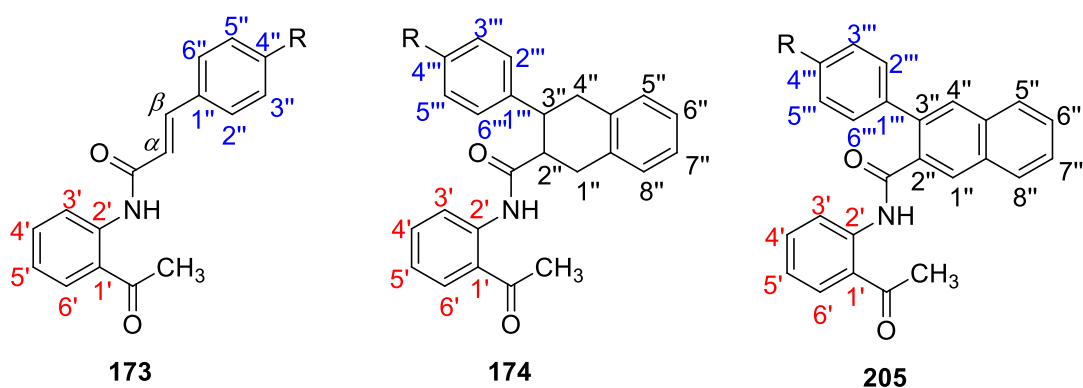


Figura 33 Estrutura e sistema de numeração dos dienófilos **173** e dos cicloadutos sintetizados **174** e **205**

A ausência dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- α e H- β do dienófilo é a principal característica do espectro do cicloaduto **174a** e que permite distingui-lo facilmente do composto precursor (**173a**). Para além disso, o cicloaduto obtido é caracterizado pela presença de um multipeto na região alifática do espectro, devido à ressonância dos prótons do sistema II, H-1'',2'',3'',4'', aparecendo estes prótons sob a forma de multipeto.

Na zona aromática do espectro do cicloaduto **174a**, verifica-se a presença de quatro prótons adicionais (por integração de sinais), em relação aos espectros dos dienófilos precursores.

As principais características do espectro de RMN de ^1H do cicloaduto tetra-hidroaromático **174a**, são as seguintes:

- A presença de um singuleto a δ 2,62 ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo, $-\text{COCH}_3$ (Sistema I);

- Um singuleto a δ 11,62 ppm devido à ressonância do próton NH, que se encontra desprotegido devido a este próton lábil amídico poder estabelecer uma ligação de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo cetónico;
- Um duplo duplete a δ 8,55 ppm devido à ressonância do próton H-3', mais desprotegido devido ao efeito anisotrópico do grupo carbonilo da amida;
- Um duplo duplete a δ 7,80 ppm devido à ressonância do próton H-6' que surge desprotegido devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetores do grupo carbonilo cetónico;
- Um duplo duplete de dupletos a δ 7,44 ppm devido à ressonância do próton H-4', mais desprotegido relativamente a H-5' devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo cetónico;
- Um duplo duplete de dupletos a δ 7,04 ppm devido à ressonância do próton H-5'; sendo este mais protegido devido ao par de eletrões não compartilhados do azoto.

A análise comparativa do espetro do cicloaduto, com o espetro do dienófilo **173a** no que se refere aos sinais devidos à ressonância dos prótons do sistema I, mostra pequenas alterações nos desvios químicos dos prótons H-3',4',5',6', com preservação do padrão de multiplicidade dos sinais.

Em relação aos sinais devidos ao sistema II, os prótons alifáticos H-1'',2'',3'',4'' estes originam um sinal em forma de multiplete na zona mais protegida do espetro. As ressonâncias dos prótons H-5'',6'',7'',8'' do sistema II e as ressonâncias dos prótons H-1''',2''',3''',4''',5''',6''' do anel aromático do sistema III, aparecem sob a forma de um multiplete devido à sobreposição de sinais, na região do espetro compreendida entre δ 7,10 e 7,40 ppm.

Na figura 34 é apresentado o espetro de RMN de ^1H da *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a**.

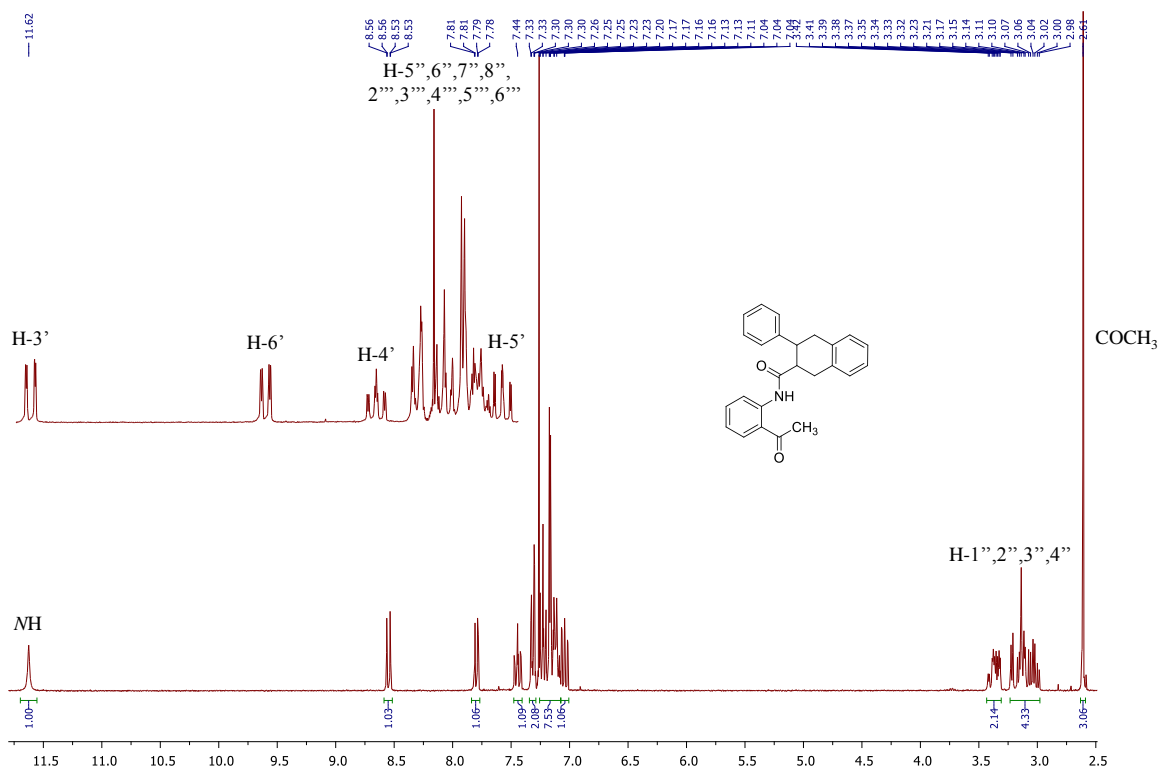


Figura 34 Espetro da *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a**

A análise comparativa dos sinais devidos à ressonância dos prótons dos sistemas I e III das *N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida **205d** com os sinais equivalentes da estrutura do cicloaduto tetra-hidroaromático **174a** mostra alterações facilmente identificáveis nos desvios químicos dos prótons H-3'', 4'', 5'', 6'', uma vez que o anel (Sistema III) se encontra substituído na posição *para* com um grupo nitro. Deste modo, observam-se alterações na multiplicidade destes sinais, desaparecimento do sinal devido a H-4'' e observa-se ainda um desvio para maiores valores de frequência do duplete devido à ressonância dos prótons H-3'', 5'' em posição *orto* relativamente ao grupo nitro, devido ao efeito desprotetor deste grupo nesta posição.

Na análise do espectro de RMN de ^1H , pela integração dos sinais na zona aromática, verifica-se o aumento do número de prótons aromáticos, com sobreposição dos respetivos sinais.

3.5 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona

3.5.1 Nomenclatura

A nomenclatura dos compostos **175a** e **176d** é feita de forma idêntica à dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **171** e, para fins de caracterização estrutural por RMN de ^1H e de ^{13}C , a numeração dos prótons e carbonos dos cicloadutos tetra-hidroaromáticos **175** e desidrogenados **176** é indicada na Figura 35.

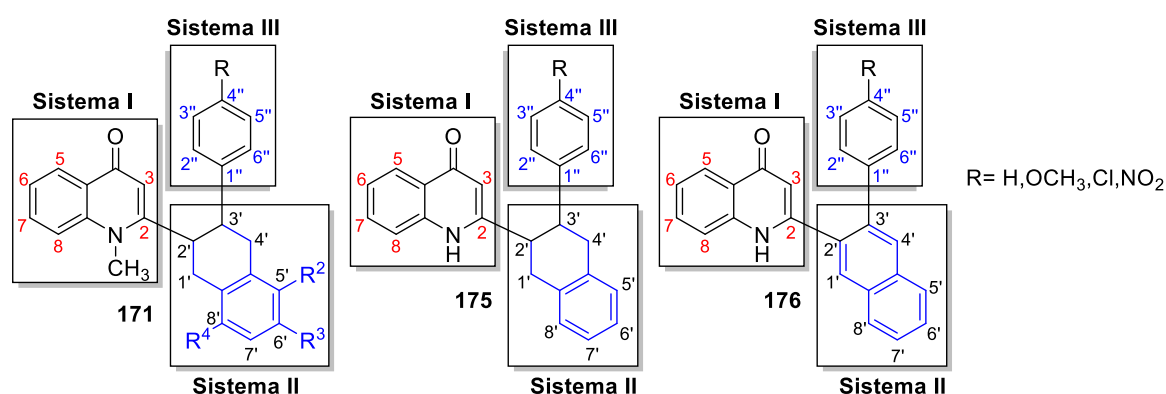


Figura 35 Numeração de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas **175** e 2-(3-aryl-naftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas **176**

3.5.2 Caracterização de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-onas

Na elucidação estrutural do cicloaduto **175a** obtido a partir da ciclização intramolecular em meio básico de **174a**, procedeu-se à análise dos respetivos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e recorreu-se à comparação com os espectros de RMN do correspondente precursor sintético, a *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a** (Figura 36).

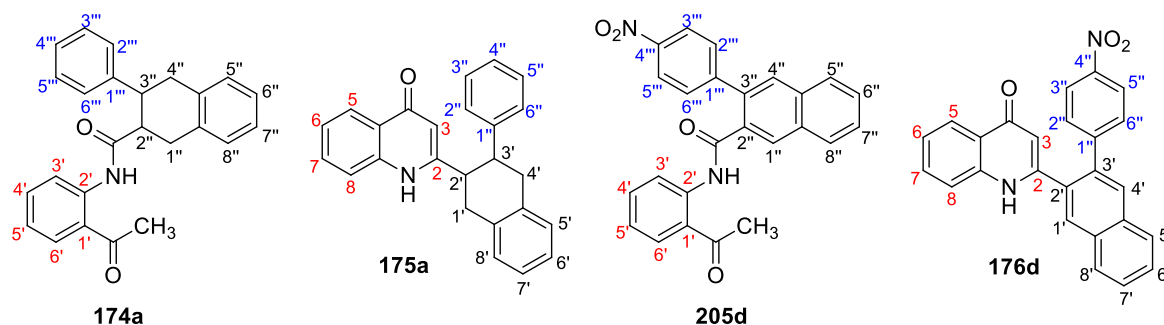


Figura 36 Estrutura e sistema de numeração da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona **175a**, da 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona **176d** e seus precursores sintéticos **174a** e **205d**

A ausência do singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo acetilo ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) é uma característica que permite facilmente distinguir os compostos **175a** e **176d** dos seus precursores sintéticos **174a** e **205d**.

As principais características do espectro de RMN de ^1H do composto **175a** são as seguintes:

- A presença de um singuleto largo devido à ressonância do próton lábil NH a δ 9,25 ppm;
- Um duplete devido à ressonância do próton H-5 a δ 8,24 ppm, mais desprotegido devido aos efeitos anisotrópico e mesomérico desprotetores do grupo carbonilo;
- Um duplo tripleto devido à ressonância do próton H-7 a δ 7,48 ppm, mais desprotegido do que H-8 devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo;
- Um duplo tripleto devido à ressonância do próton H-6 a δ 7,22 ppm mais protegido que H-7, devido ao efeito protetor do par de elétrons não compartilhado do átomo de azoto;
- Um singuleto devido à ressonância do próton H-3 a δ 6,18 ppm;
- Um multiplete na região alifática do espectro, devido à ressonância dos prótons H-1', 2', 3', 4' do anel tetra-hidroaromático, a δ 3,11-3,22 ppm.

Na figura 37 é apresentado o espectro de RMN de ^1H da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona **175a**.

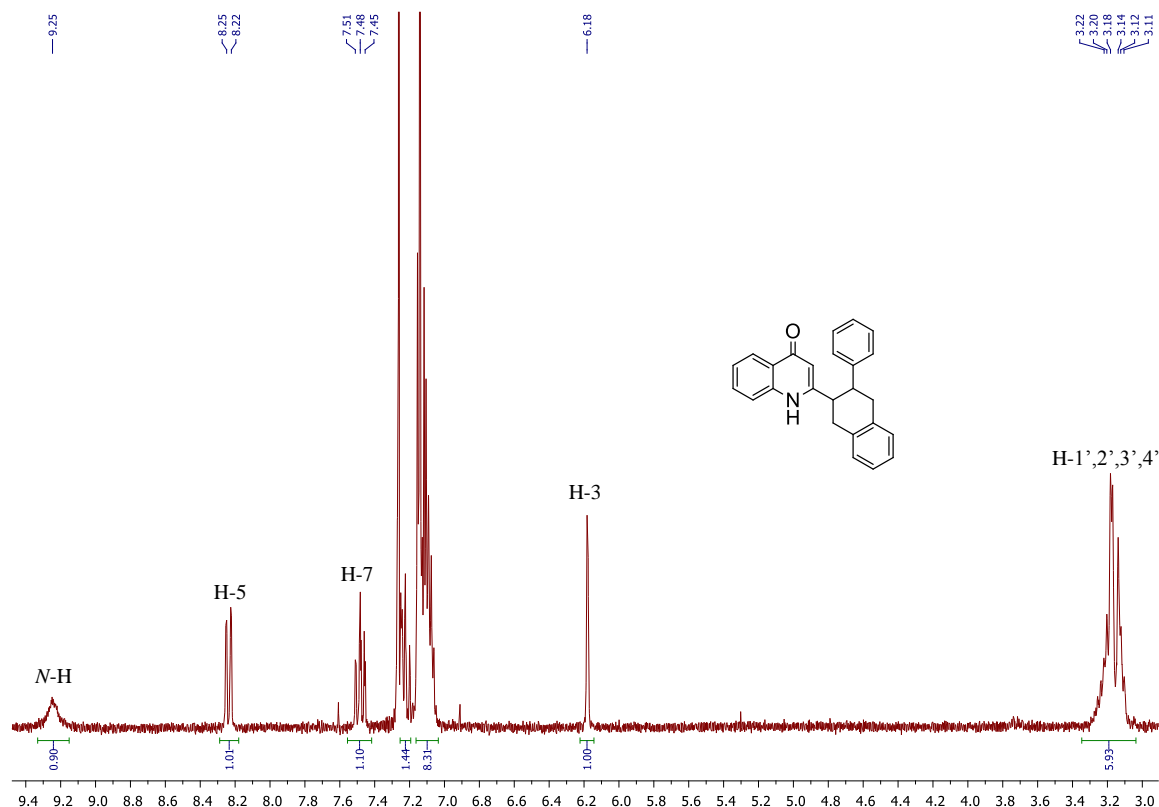


Figura 37 Espetro de RMN de ^1H da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona **175a**

A análise do espectro de RMN de ^1H da 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona **176d** confirma a obtenção deste composto a partir de **205d**, verificando-se o desaparecimento do singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo acetilo ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) e o aparecimento do singuleto devido à ressonância do próton H-3, característico do núcleo da quinolin-4(1*H*)-ona. Observa-se ainda a ausência de picos na zona alifática, não se identificando o multiplete típico do anel tetra-hidroaromático (que é característico do composto **175a**).

3.6 Bibliografia

- [1] Balci M (2005) Chapter 1: Introduction. *In: ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy* (Balci M, Ed.) Amsterdam: Elsevier. pp. 3-8.
- [2] Balci M (2005) Chapter 12: Chemical Shift. *In: ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy* (Balci M, Ed.) Amsterdam: Elsevier. pp. 283-292.
- [3] Balci M (2005) Chapter 13: Aromatic Compounds. *In: ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy* (Balci M, Ed.) Amsterdam: Elsevier. pp. 293-324.

Capítulo 4

Parte experimental

4.1	Preâmbulo	119
4.2	Reagentes e equipamentos utilizados	119
4.3	Síntese de (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas	121
4.4	Síntese de (<i>E</i>)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	121
4.5	Síntese de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofenos	122
4.6	Síntese de 2,2 dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofenos	122
4.6.1	Método 1	122
4.6.2	Método 2	123
4.7	Síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metil-quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas....	124
4.8	Síntese de 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	127
4.9	Síntese da 15-metilbenzo[<i>a</i>]nafto[2,3- <i>c</i>]acridin-10(15 <i>H</i>)-ona	129
4.9.1	Método 1	129
4.9.2	Método 2	130
4.10	Síntese da <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida e da <i>N</i> -(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida.....	131
4.11	Síntese de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	133
4.11.1	Método 1	133
4.11.2	Método 2	133
4.12	Conclusões e perspectivas futuras	135
4.13	Bibliografia.....	136

4.1 Preâmbulo

Neste capítulo final é abordada toda a parte experimental do trabalho laboratorial desenvolvido no seguimento da síntese de novas quinolin-4(1*H*)-onas e sua transformação em acridonas.

O capítulo inclui os reagentes e equipamentos utilizados neste trabalho, assim como os métodos previamente desenvolvidos/otimizados, anteriormente mencionados no Capítulo 2, conducentes à síntese dos novos compostos. Também são descritas as metodologias utilizadas para a síntese dos seus precursores sintéticos.

Neste capítulo é feita ainda a compilação de toda a caracterização estrutural das novas quinolin-4(1*H*)-onas e acridonas sintetizadas adquirida até ao momento.

No final do capítulo abordam-se as conclusões mais relevantes obtidas a partir dos resultados experimentais deste trabalho, e são incluídas as perspectivas futuras, no âmbito do trabalho desenvolvido até ao momento.

4.2 Reagentes e equipamentos utilizados

Os reagentes e equipamentos utilizados durante a realização deste trabalho apresentam as seguintes características:

- Os reagentes comerciais de grau analítico foram usados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efetuadas eram puros (de grau técnico) ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- O tetra-hidrofurano (THF) e o 1,4-dioxano foram secos a refluxo sobre sódio metálico na presença de benzofenona (coloração azul indica a ausência de água) e destilado em seguida. Por vezes, o THF e o 1,4-dioxano seco desta forma foram temporariamente armazenados, com peneiros moleculares.
- O 1,2,4-triclorobenzeno foi seco com peneiros moleculares.
- As reações no fotorreator foram efetuadas usando uma lâmpada de mercúrio de alta pressão, com uma potência de 400W.

- A evolução das reações químicas foi controlada por cromatografia de camada fina (TLC), em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck ou sílica gel 60 NHR/UV₂₅₄ da Macherey Nigel.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel 60 G F₂₅₄ da Merck, com uma espessura de 0,5 mm. Após a eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a λ 254 e/ou 366 nm.
- As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas em colunas de sílica gel 60, da Merck, de granulometria de 70–230 mesh.
- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho Büchi Melting Point B-540 e não foram corrigidos.
- Os espectros de massa por ionização de eletrospray [EM/ESI(+)] foram adquiridos num espectrómetro de massa Q-TOF 2, diluindo 1 μ L de solução da amostra em clorofórmio ou THF ($\sim 10^{-5}$ M) em 200 μ L de uma solução a 0,1% ácido fórmico/metanol. O nitrogénio foi utilizado como gás de nebulização e o argón como gás de colisão. A voltagem da agulha foi programada a 3000 V, com uma fonte de iões a 80°C e uma temperatura de desolvatação a 150°C. A voltagem do cone foi programada a 35 V. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa. Estes espectros foram efetuados pelo grupo de espetrometria de massa do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.
- Os espectros de massa de alta resolução por ionização de electrospray (EMAR-ESI+) foram obtidos num espectrómetro de massa microTOF (focus). Os iões foram gerados utilizando uma fonte Apollo II (ESI) e a ionização por eletrospray foi efetuada utilizando uma voltagem na agulha de 4500 V e a voltagem do cone do capilar foi de 100 a 150 V. Estes espectros foram efetuados pelo CACTI, na Universidade de Vigo.
- Os espectros de RMN foram, na sua grande maioria, obtidos num aparelho Bruker Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para ^1H e de 75,47 MHz para ^{13}C . Alguns espectros foram obtidos num aparelho Bruker Avance 500, operando a uma frequência de 500,13 MHz para ^1H e de 125,76 MHz para ^{13}C . Como padrão interno utilizou-se o tetrametilsilano (TMS). Os desvios químicos (δ ,

ppm) indicados para cada composto foram obtidos à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio ou dimetilsulfóxido deuterado. Nas caracterizações efetuadas por RMN de próton indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (*J*, Hz).

- O assinalamento inequívoco das ressonâncias dos prótons e carbonos foram realizados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC. A estereoquímica dos compostos foi estabelecida com recurso à técnica de NOESY.

4.3 Síntese de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas

A solução de diclorometano contendo 2'-aminoacetofenona **178** (4 mL; 33 mmol), ácido cinâmico devidamente substituído **179a-d** (36 mmol), *N,N*-diciclo-hexilcarbodi-imida (7,13 g; 35 mmol) e 4-pirrolidinopiridina (0,49 g; 13 mmol), foi mantida em agitação durante aproximadamente 6-8 dias (ao abrigo da humidade). Após controlo por TLC, deu-se a reação como terminada. Filtrou-se o sólido existente no meio reacional e evaporou-se o solvente à secura.

Dissolveu-se o resíduo obtido numa quantidade mínima de clorofórmio e purificou-se o mesmo por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de diclorometano/éter de petróleo (1:1) (V/V). Evaporou-se o solvente à secura e recristalizou-se a (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamida obtida **173a-d**, numa mistura de diclorometano:éter de petróleo. Os compostos purificados foram secos numa bomba de vácuo.

O rendimento da síntese das (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173a-d** foi de aproximadamente **173a**, 40%; **173b**, 29%; **173c**, 53% e **173d**, 67%, respetivamente.

4.4 Síntese de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

A uma solução de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas adequadamente substituídas (**173a-d**) (6,5 mmol) em tetra-hidrofurano seco (THF) (20 mL), adicionou-se hidreto de sódio (234 mg; 9,75 mmol). A mistura reacional foi mantida em agitação e à temperatura ambiente durante 30 min. Após este período adicionou-se iodeto de metilo (0,60 mL; 9,75 mmol) e a mistura manteve-se em agitação durante mais 16-19 h. Após este período,

voltou-se a adicionar mais hidreto de sódio (155 mg; 6,5 mmol). Após controlo por TLC, deu-se a reação como terminada. Posteriormente, verteu-se o meio reacional sobre água, gelo e trietilamina (6,5 mmol) e esta foi acidificada com HCl diluído até pH 6. O precipitado amarelo foi filtrado e seco numa bomba de vácuo. O filtrado foi submetido a uma extração líquido-líquido com clorofórmio. A fase orgânica foi concentrada no evaporador rotativo e purificada por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de acetato de etilo:éter de petróleo (3:2) (V/V), ao abrigo da luz. Os compostos purificados foram secos numa bomba de vácuo.

O rendimento da síntese das (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas (**163a-d**) foi de aproximadamente **163a** 55%, **163b** 47%, **163c** 60% e **163d** 98%, respetivamente.

4.5 Síntese de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos

Os compostos **185a,b,d,e** foram sintetizados de acordo com os métodos previamente descritos na literatura.^[1-3]

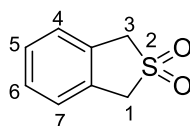
4.6 Síntese de 2,2 dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos

4.6.1 Método 1

A mistura de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **185a,b,d,e** (óleo amarelado) e MCPBA, foi mantida em agitação à temperatura ambiente, durante 24h, em 150 mL de diclorometano (ao abrigo da luz e da humidade). Ao fim das 24h, neutralizou-se o meio reaccional com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e seguidamente procedeu-se à extração com clorofórmio. Evaporou-se a fase orgânica (seca em sulfato de sódio anidro) e cristalizou-se o resíduo obtido numa mistura de diclorometano:éter de petróleo ou etanol. Após a primeira cristalização, procedeu-se à purificação da solução-mãe concentrada, por cromatografia em coluna. Os cristais de benzossulfona obtidos **159a,b,d,e** foram posteriormente secos na bomba de vácuo.

4.6.2 Método 2

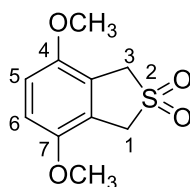
O 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno **185a,b,d,e** (óleo amarelado) foi adicionado a uma mistura oxidante, oxone na presença de óxido de alumínio (alumina grau III), em refluxo de clorofórmio, durante 5 horas (ao abrigo da luz e da humidade). Filtrou-se o sólido em excesso e lavou-se com clorofórmio e acetona. Evaporou-se o filtrado à secura e cristalizou-se o resíduo obtido numa mistura de diclorometano:éter de petróleo ou em etanol. Após a primeira cristalização, procedeu-se à purificação da solução-mãe concentrada, por cromatografia em coluna. Os cristais de benzossulfona foram posteriormente secos na bomba de vácuo.



159a

2,2-Dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno (159a)

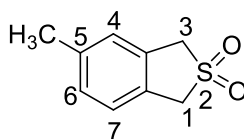
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 4,38 (s; 4 H; H-1,3); 7,27-7,39 (m, 4 H, H-4,5,6,7) ppm.



159b

2,2-Dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno (159b)

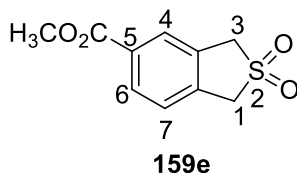
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,81 (s; 6 H; OCH_3); 4,31 (s; 4 H; H-1,3); 6,80 (s; 2 H; H-5,6) ppm.



159d

2,2-Dióxido de 5-metil-1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno (159d)

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 2,39 (s; 3 H; 5- CH_3); 4,35 (s; 4 H; H-1,3); 7,14-7,28 (m; 3 H; H-4,6,7) ppm.

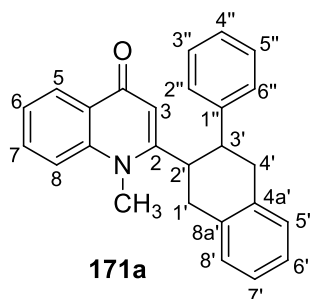


2,2-Dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno-5-carboxilato de metilo (**159e**)

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,94 (s; 3 H; CH_3); 4,42 (s; 4 H; H-1,3); 7,41 (d; J = 7,5 Hz; 1 H; H-7); 8,01 (s; 1 H; H-4); 8,05 (d; J = 7,5 Hz; 1 H; H-6) ppm.

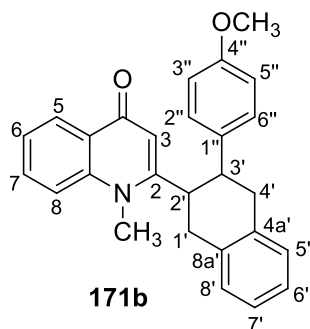
4.7 Síntese de 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metil-quinolin-4(1*H*)-onas

A uma mistura da (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**163a-d**) apropriada (1,0 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (5 mL), adicionou-se o 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **159a,b,f** adequado (2,0 mmol) e cloreto de alumínio (0,20 g; 1,5 mmol). A mistura reacional foi deixada a refluxo em banho de areia, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, durante 5 horas. Após este período, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reacional. Verteu-se a mistura reacional sobre água e gelo e extraiu-se com clorofórmio (4x o volume da fase aquosa). Procedeu-se inicialmente a uma cromatografia em coluna de sílica gel, iniciando a eluição com éter de petróleo (para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno) e posteriormente com acetona, para recuperar a restante mistura reacional. Após a evaporação do solvente a baixa pressão retomou-se a mistura em clorofórmio. A fase orgânica foi então purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:acetona (4:1) (V/V). As 2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metil-quinolin-4(1*H*)-onas **171a-d,e,g** obtidas após a purificação foram secas numa bomba de vácuo (**171a**, 65%; **171b**, 28%; **171c**, 71%; **171d**, 83%, **171e** 35% e 50% (rendimento calculado com base no reagente de partida recuperado), **171g**, 21%).



2-[(2,3-*trans*)-3-Fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (171a)

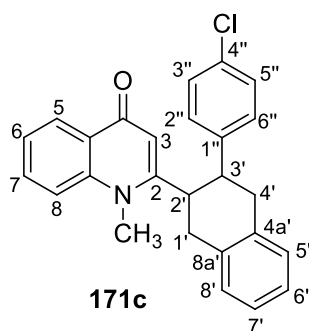
RMN de ^1H (500,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,15 – 3,28 (m, 4 H, 1', 4'-H); 3,40 (dt, J = 10,8; 5,4 Hz; 1 H; H-3'); 3,68 (dt, J = 10,8; 5,4 Hz; 1 H; H-2'); 3,73 (s; 3 H; NCH_3); 6,38 (s; 1 H; H-3); 7,16 – 7,22 (m; 1 H; H-4''); 7,16 – 7,22 (m; 8 H; H-5', 6', 7', 8', 2'', 3'', 5'', 6''); 7,33 (ddd; J = 7,8; 7,2; 0,8 Hz; 1 H; H-6); 7,43 (d; J = 8,7 Hz; 1 H; H-8); 7,60 (ddd; J = 8,7, 7,2; 1,6 Hz; 1 H; H-7); 8,37 (dd; J = 7,8; 1,6 Hz; 1 H; H-5) ppm. RMN de ^{13}C (125,77 MHz; CDCl_3): δ = 34,2 (NCH_3); 37,8; 38,8 (C-1', 4'); 42,6 (C-2'); 45,8 (C-3'); 110,1 (C-3); 115,7 (C-8); 123,5 (C-6); 126,4 (C-5); 126,5 (C-10); 126,58; 126,64; 126,8 (C-6', 7', 4''); 127,2 (C-2'', 6''); 128,5; 128,71 (C-5', 8'); 128,74 (C-3'', 5''); 132,0 (C-7); 134,4; 135,6 (C-4a', 8a'); 141,9 (C-9); 142,9 (C-1''); 157,4 (C-2); 177,6 (C-4) ppm. EM-IE $^+$: m/z (%) = 365 [M^+ , 31], 351 (80), 350 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 54], 348 (33), 336 (15), 334 (7), 274 (34), 260 (90), 246 (40), 235 (100), 217 (23), 202 (9), 192 (17), 191 (12), 189 (6), 160 (11), 159 (62), 146 (18), 120 (7). EMAR (IE $^+$): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}$ [M^+] 365,1780; encontrado 365,1782.



1-Metil-2-[(2,3-*trans*)-3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona (171b)

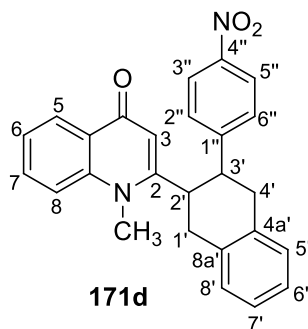
RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): δ = 3,09-3,41 (m; 5 H; H-1', 2', 4'); 3,58-3,63 (m; 1 H; H-3'); 3,67 (s; 3 H; OCH_3); 3,72 (s; 3 H; NCH_3); 6,36 (s; 1 H; H-3); 6,68 (d; J = 8,7 Hz; 2

H; H-3'',5''); 7,06 (d; $J = 8,7$ Hz; 2 H; H-2'',6''); 7,11-7,22 (m; 4 H; H-5',6',7',8'); 7,31 (ddd; $J = 7,9; 7,7; 0,7$ Hz; 1 H; H-6); 7,43 (d; $J = 8,2$ Hz; 1 H; H-8); 7,60 (ddd; $J = 8,2; 7,7; 1,7$ Hz; H-7); 8,36 (dd; $J = 7,9; 1,7$ Hz; 1 H; H-5) ppm. RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): $\delta = 34,2$ (NCH_3); 37,6 e 38,8 (C-1',2',4'); 42,7 (C-3'); 55,0 (OCH_3); 109,9 (C-3); 114,0 (C-3'',5''); 115,8 (C-8); 123,4 (C-6); 126,2 (C-5); 126,29 (C-10); 126,32 e 126,5 (C-6',7'); 128,0 (C-2'',6''); 128,3 e 128,6 (C-5',8'); 131,9 (C-7); 134,3 e 135,5 (C-4a', 8a'); 134,8 (C-1''); 141,8 (C-9); 157,6 (C-2); 158,0 (C-4''); 177,5 (C-4) ppm. EM (ESI^+): m/z (%) = 396,3 $[(\text{M}+\text{H})^+, 100]$; 791,6 $[(2\text{M}+\text{H})^+, 41]$. EM (IE^+): m/z (%) = 395 $[\text{M}^+, 76]$, 394 (38), 376 (11), 290 (11), 275 (24), 274 (43), 260 (11), 247 (6), 222 (7), 173 (16), 159 (8), 121 (100). EMAR (IE^+): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ $[\text{M}^+]$ 395,1885; encontrado 395,1887.



2-[(2,3-*trans*)-3-(4-Clorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (171c)

RMN de ^1H (300,13 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,07$ -3,30 (m; 4 H; H-1',4'); 3,38 (dt; $J = 10,8; 5,2$ Hz; 1 H; H-2'); 3,64 (dt; $J = 10,8; 5,3$ Hz; 1 H; H-3'); 3,75 (s; 3 H; NCH_3); 6,32 (s; 1 H; H-3); 7,10 (d; $J = 8,6$ Hz; 2 H; H-2'',6''); 7,15 (d; $J = 8,6$ Hz; 2 H; H-3'',5''); 7,15-7,23 (m; 4 H; H-5',6',7', 8'); 7,34 (t; $J = 7,7$ Hz; 1 H; H-6); 7,46 (d; $J = 8,2$ Hz; 1 H; H-8); 7,62 (ddd; $J = 8,2; 7,7; 1,6$ Hz; H-7); 8,37 (dd; $J = 7,7; 1,6$ Hz; 1 H; H-5) ppm. RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): $\delta = 34,2$ (NCH_3); 37,7 e 38,8 (C-1',4'); 42,4 (C-3'); 45,0 (C-2'); 110,0 (C-3); 115,7 (C-8); 123,6 (C-6); 126,39 (C-10); 126,42 e 126,5 (C-6',7'); 126,6 (C-5); 128,4 e 128,6 (C-5',8'); 128,5 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 132,1 (C-7); 132,4 (C-4''); 134,1 e 135,1 (C-4a',8a'); 141,5 (C-1''); 141,8 (C-9); 156,9 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. EM (ESI^+): m/z (%) = 400,0 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+, ^{35}\text{Cl}]$; 402,0 (32) $[(\text{M}+\text{H})^+, ^{37}\text{Cl}]$; 799,1 (15) $[(2\text{M}+\text{H})^+, ^{35}\text{Cl}]$; 801,1 (9) $[(2\text{M}+\text{H})^+, ^{37}\text{Cl}]$.

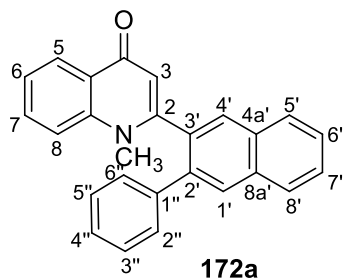


1-Metil-2-[(2,3-*trans*)-3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona (171d)

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,07-3,31 (m; 4 H; H-1', 4'); 3,46 (dt; J = 11,0; 5,2 Hz; 1 H; H-2'); 3,71 (dt; J = 11,0; 4,8 Hz; 1 H; H-3'); 3,81 (s; 3 H; NCH_3); 6,21 (s; 1 H; H-3); 7,12 – 7,18 (m; 2 H; H-5', 8'); 7,20-7,25 (m, 2 H, H-6', 7'); 7,28-7,34 (m; 1 H; H-6); 7,30 (d; J = 8,7 Hz; 2 H; H-2'', 6''); 7,47 (dd; J = 8,8; 2,4 Hz; 1 H; H-8); 7,64 (ddd; J = 8,8; 7,2; 1,5 Hz; 1 H; H-7); 8,01 (d; J = 8,7 Hz; 2 H; H-3'', 5''); 8,30 (dd; J = 8,0; 1,6 Hz; 1 H; H-5) ppm. RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 34,2 (NCH_3); 37,6 e 38,8 (C-1', 2', 4'); 45,4 (C-3'); 109,7 (C-3); 115,8 (C-8); 123,8 (C-6); 124,0 (C-2'', 6''); 126,3 (C-10); 126,4 (C-5); 126,7 e 126,8 (C-6', 7'); 128,0 (C-3'', 5''); 128,5 e 128,6 (C-5', 8'); 132,3 (C-7); 133,7 e 134,4 (C-4a', 8a'); 141,8 (C-9); 146,6 (C-4''); 150,7 (C-1''); 156,3 (C-2); 177,4 (C-4) ppm.

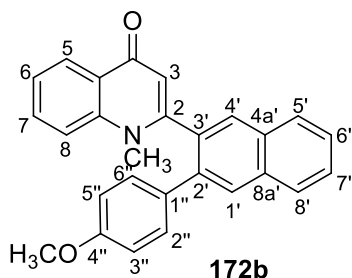
4.8 Síntese de 2-(3-arilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

A uma solução da 2-[(2,3-*trans*)-3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona apropriada **171a-d** (1,0 mmol) adicionou-se 3 equiv de DDQ, 0,20 equiv de ácido *p*-toluenossulfônico, e a mistura foi colocada a refluxo (a 110 °C). Após 24 horas, evaporou-se o solvente à securo e procedeu-se à extração do meio reacional com água destilada e clorofórmio (4x o volume de água). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e concentrada. O resíduo em clorofórmio foi posteriormente purificado por cromatografia em camada fina preparativa, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano: acetona (4:1) (V/V). Após a purificação isolaram-se as 2-(3-arilnaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas pretendidas (**172a**, 37%; **172b**, 60%; **172c**, 20%; **172d**, 15%). Estes compostos foram secos numa bomba de vácuo.



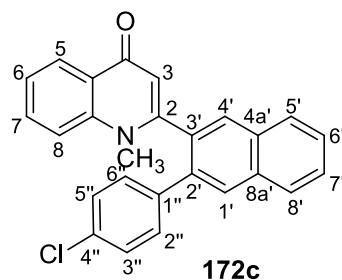
2-(3-Fenilnaftalen-2-il)-1-metil-quinolin-4(1H)-ona (172a)

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,13 (s; 3 H; NCH_3); 6,62 (s; 1 H; H-3); 7,19-7,26 (m; 4 H; H-8,3'',4'',5''); 7,37-7,41 (m; 3 H; H-6,2'',6''); 7,57-7,64 (m; 3 H; H-7,6',7'); 7,95-7,98 (m; 2 H; H-5',8'); 7,98 (s; 1 H; H-1'); 8,02 (s; 1 H; H-4'); 8,51 (dd; J = 7,7 e 1,5 Hz; 1 H; H-5) ppm. RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 36,3 (NCH_3); 114,0 (C-3); 115,6 (C-8); 123,6 (C-6); 126,7 (C-5); 127,2 (C-10); 127,7; 127,8 (C-6',7'); 127,9; 128,1 (C-5',8',4''); 128,5 (C-3'',5''); 128,8 (C-2'',6''); 129,3 (C-1'); 130,1 (C-4'); 132,1 (C-4a'); 132,2 (C-7); 132,7 (C-8a'); 133,9 (C-2'); 138,0 (C-3'); 139,5 (C-1''); 141,2 (C-9); 154,4 (C-2); 177,5 (C-4) ppm.



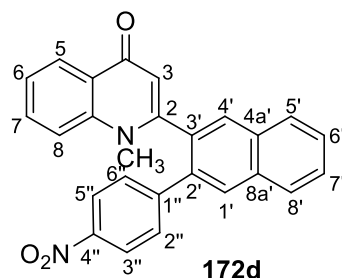
1-Metil-2-[3-(4-metoxifenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1H)-ona (172b)

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,16 (s; 3H; NCH_3); 3,73 (s; 3 H; OCH_3); 6,62 (s; 1 H; H-3); 6,76 (d; 2 H; J = 8,8 Hz; H-3'',5''); 7,24-7,26 (m; 1 H; H-8); 7,33 (d; 2 H; J = 8,8 Hz; H-2'',6''); 7,40 (t; 1 H; J = 7,7 Hz; H-6); 7,56-7,64 (m; 3 H; H-7,6',7'); 7,91-7,96 (m; 2 H; H-5',8'); 7,93 (s; 1 H; H-1'); 7,99 (s; 1 H; H-4'); 8,51 (dd; 1 H; J = 7,7 e 1,5 Hz; H-5). RMN de ^{13}C (75,47 MHz, CDCl_3): δ = 36,2 (NCH_3); 55,2 (OCH_3); 113,9 (C-3); 114,0 (C-3'',5''); 115,7 (C-8); 123,7 (C-6); 126,6 (C-5); 126,8 (C-10); 127,0; 127,7; 127,8; 128,1 (C-5', 6', 7', 8'); 128,9 (C-1'); 130,0 (C-2'',6''); 130,1 (C-4'); 131,9 (C-1''); 132,2 (C-7); 132,7 (C-2'); 134,0 (C-4a',8a'); 137,7 (C-3'); 141,2 (C-9); 154,7 (C-2); 159,1 (C-4''); 177,5 (C-4) ppm.



2-[3-(4-Clorofenil)naftalen-2-il]-1-metilquinolin-4(1H)-ona (172c)

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,17 (s; 3 H; NCH_3); 6,59 (s; 1 H; H-3), 7,21 (d, J = 8,6 Hz; 2 H; H-2'',6''); 7,26 (d, J = 8,8 Hz; 1 H; H-8); 7,35 (d; J = 8,6 Hz; 2 H; H-3'',5''), 7,42 (ddd; J = 7,8, 7,6 e 0,7 Hz; H-6); 7,61-7,67 (m; 3 H; H-7, 6', 7'); 7,94-7,98 (m; 2 H; H-5',8'); 7,94 (s; 1 H; H-1'); 8,01 (s; 1 H; H-4'); 8,51 (dd; J = 7,8 e 1,6 Hz; 1 H; H-5) ppm. RMN de ^{13}C (125,77 MHz; CDCl_3): δ = 36,3 (NCH_3); 113,9 (C-3); 115,7 (C-8); 123,8 (C-6); 126,7 (C-5); 127,4; 127,9; 128,0; 128,1 (C-10, 5',6',7',8'); 128,8 (C-2'',6''); 129,4 (C-1'); 130,0 (C-3'',5''); 130,3 (C-4'); 132,2 (C-7); 132,4 (C-2'); 133,8; 133,9 (C-4a', 8a'); 136,7 (C-1''); 138,0 (C-3',4''); 141,2 (C-9); 157,4 (C-2); 177,0 (C-4) ppm.



1-Metil-2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1H)-ona (172c)

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 3,22 (s; 3 H; NCH_3); 6,61 (s; 1 H; H-3), 7,24-7,32 (m; 1 H; H-8); 7,45-7,50 (m; 1 H; H-6); 7,62 (d, J = 8,7 Hz; 2 H; H-2'',6''); 7,68-7,71 (m; 3 H; H-7, 6',7'); 7,99-8,04 (m; 2 H; H-5',8'); 8,02 (s; 1 H; H-1'); 8,09 (s; 1 H; H-4'); 8,13 (d; J = 8,7 Hz; 2 H; H-3'',5''); 8,52 (dd; J = 8,1; 1,5 Hz; 1 H; H-5) ppm.

4.9 Síntese da 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15H)-ona

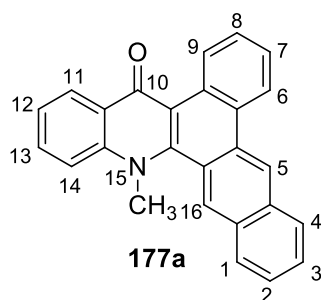
4.9.1 Método 1

A uma mistura de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona **171a** (62 mg; $1,7 \times 10^{-4}$ mol) em 1,2,4-triclorobenzeno (5 mL), adicionou-se iodo (4,5 mg; $1,7 \times 10^{-4}$ mol).

10^{-5} mol) e a mistura foi aquecida num fotorreator, a 400 W. Ao fim de 4 dias deu-se a reação como terminada, após controlo por TLC. Após este período, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reacional. Verteu-se a mistura reacional sobre uma solução saturada de tiosulfato de sódio e extraiu-se com clorofórmio (4x o volume da fase aquosa). Procedeu-se inicialmente a uma cromatografia em coluna de sílica gel, iniciando a eluição com éter de petróleo (para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno) e posteriormente com acetona, para recuperar a restante mistura reacional. Após a evaporação do solvente a baixa pressão retomou-se a mistura em clorofórmio. A fase orgânica foi então purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:acetona (4:1) (V/V). O composto puro foi seco numa bomba de vácuo, tendo-se isolado a 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona (**177a**, 5%).

4.9.2 Método 2

A uma mistura de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a** (96 mg; $2,7 \times 10^{-4}$ mol) em acetonitrilo (5 mL), adicionou-se iodo (13,8 mg; $5,4 \times 10^{-5}$ mol) e a mistura foi aquecida a refluxo num fotorreator, a 400 W. Ao fim de 10 dias deu-se a reação como terminada, após controlo por TLC. Após este período, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reacional. Verteu-se a mistura reacional sobre uma solução saturada de tiosulfato de sódio e extraiu-se com clorofórmio (4x o volume da fase aquosa). Posteriormente a fase orgânica foi então purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:acetona (4:1) (V/V). O composto puro foi seco numa bomba de vácuo tendo-se obtido a 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona (**177a**, 11%).

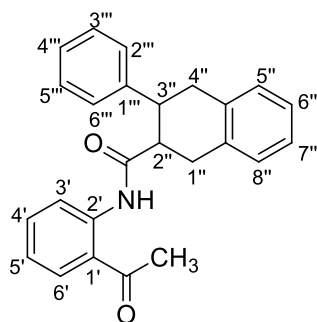


15-Metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-ona (177a)

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): 3,97 (s; 3 H; CH_3); 7,71 (s; 1 H; H-5); 8,58 (dd; 1 H; H-11); 9,71 (s; 1 H; H-16) ppm. EM (IE^+): m/z (%) = 359 [M^+ , 5], 344 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 42], 317 (14), 286 (100), 285 (55), 271 (50), 257 (18), 249 (15), 242 (12), 215 (20), 209 (27), 202 (12), 173 (13), 159 (9), 150 (8), 121 (22). EMAR (IE^+): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}$ [M^+] 359,1310; encontrado 359,1316.

4.10 Síntese da *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida e da *N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida

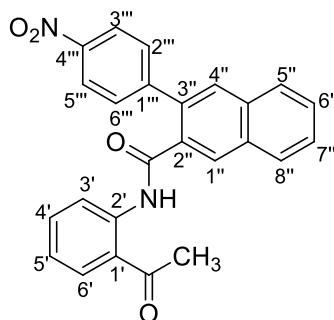
A uma mistura da (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamida adequada (**171a,d**) (1,0 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (5 mL), adicionou-se o 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobenzo[*c*]tiofeno **159a** (0,34 g; 2,0 mmol) e cloreto de alumínio (0,20 g; 1,5 mmol). A mistura reacional foi deixada sob refluxo em banho de areia, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, durante 5 horas. Após este período, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reacional. Verteu-se a mistura reacional sobre água e gelo e extraiu-se com clorofórmio (4x o volume da fase aquosa). Procedeu-se a uma cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo inicialmente com éter de petróleo (para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno) e posteriormente com acetona, para recuperar a restante mistura reacional. Após a evaporação do solvente a baixa pressão retomou-se a mistura em clorofórmio. A fase orgânica foi então purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (3:1) (V/V). Os compostos purificados foram secos numa bomba de vácuo. Deste modo foram isolados os seguintes compostos: a *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida (**174a**, 44%) e a *N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida (**205d**, 65%).



174a

***N*-[2-(2,3-*trans*)-acetilfenil]-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida (174a)**

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,62 (s; 3 H; CH_3); 3,03 (dt; J = 11,3; 4,9 Hz; 1 H; H-3''); 3,10-3,42 (m; 5 H; H-1'', 2'', 4''); 7,04 (ddd; J = 8,1; 7,5; 1,0 Hz; 1 H; H-5'); 7,08-7,17 (m; 5 H; H-5'', 6'', 7'', 8'', 4''); 7,23 (t; J = 7,4 Hz; 2 H; H-3''', 5'''); 7,31 (d; J = 7,4 Hz; 2 H; H-2''', 6'''); 7,44 (ddd; J = 8,5; 7,5; 1,5 Hz; 1 H; H-4'); 7,80 (dd; J = 8,1; 1,5 Hz; 1 H; H-6'); 8,55 (dd; J = 8,5; 1,0 Hz; 1 H; H-3'); 11,62 (s; 1 H; NH) ppm. RMN de ^{13}C (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 28,5 (CH_3); 33,8; 37,6; 43,8 (C-1'', 2'', 4''); 50,7 (C-3''); 120,7 (C-3'); 121,6 (C-1'); 122,2 (C-5'); 126,0; 126,6; 128,6; 128,7 (C-5'', 6'', 7'', 8''); 127,4 (C-2''', 6'''); 128,5 (C-3''', 5'''); 131,4 (C-6'); 134,6; 135,5 (C-4a', 8a'); 134,9 (C-4'); 140,6 (C-2'); 143,4 (C-1'); 173,6 (C=O amida); 202,6 (C=O, cetona) ppm.



205d

***N*-(2-Acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida (205d)**

RMN de ^1H (300,13 MHz; CDCl_3): δ = 2,61 (s; 3 H; CH_3); 7,17 (ddd; J = 8,0; 7,4; 1,1 Hz; 1 H; H-5'); 7,58 (ddd; J = 8,5; 7,4; 1,4 Hz; 1 H; H-4'); 7,62-7,68 (m; 2 H; H-6'', 7''); 7,70 (d; J = 8,8 Hz; 2 H; H-2''', 6'''); 7,90 (dd; J = 8,0; 1,4 Hz; 1 H; H-6'); 7,92 (s; 1 H; H-1''); 7,92-8,02 (m; 2 H; H-5'', H-8''); 8,24 (d; J = 8,8 Hz; 2 H; H-3''', 5'''); 8,32 (s; 1 H; H-4''); 8,76 (d; J = 8,5 Hz; 1 H; H-3'); 12,17 (s; 1 H; NH) ppm. ^{13}C NMR (75,47 MHz; CDCl_3): δ = 28,5 (CH_3); 120,7 (C-3'); 121,6 (C-1'); 123,0 (C-5'); 123,5 (C-3''', 5'''); 127,6; 128,4 (C-

6'',7''); 128,0; 128,6 (C-5'',8''); 129,1 (C-4''); 129,7 (C-2'',6''); 130,3 (C-1''); 131,7 (C-6'); 135,4 (C-4'); 140,6 (C-2'); 148,6 (C-4''); 177,4 (C=O, amida); 198,4 (C=O, cetona) ppm.

4.11 Síntese de 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas e 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-onas

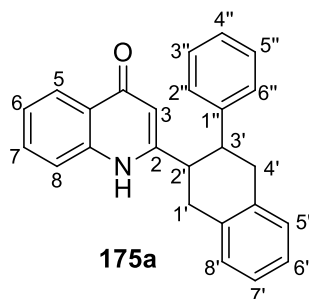
4.11.1 Método 1

A uma solução de *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a** ou *N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida **205d** (0,20 mmol) em THF seco (15 mL) foi adicionado 1,5 equiv de *t*-butóxido de potássio (34 mg; 0,30 mmol). A mistura reacional foi mantida em refluxo (80°C) e sob atmosfera de azoto durante a noite. Após controlo por TLC, deu-se a reação como terminada e verteu-se o meio reacional sobre água e gelo e acidificou-se com HCl diluído até pH 4. O sólido obtido foi posteriormente purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (3:1) (V/V). O composto maioritário com menor *R_f* foi isolado e posteriormente seco numa bomba de vácuo, tendo-se obtido a 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona (**175a**, 71%) e a 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona (**176d**, 47 %), respetivamente.

4.11.2 Método 2

A uma solução de *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a** ou *N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida **205d** (0,21 mmol) em THF seco (15 mL) foi adicionado hidreto de sódio (5,7 mg; 0,24 mmol). A mistura reacional foi mantida em refluxo (80°C) e sob atmosfera de azoto durante 15 h. Após este período, adicionou-se mais hidreto de sódio (5,1 mg; 0,21 mmol). Após controlo por TLC, deu-se a reação como terminada e verteu-se o meio reacional sobre água e gelo e acidificou-se com HCl diluído até pH 4. O sólido foi posteriormente purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando como eluente uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (3:1) (V/V). O composto maioritário com menor *R_f* foi isolado e posteriormente seco numa bomba de vácuo, tendo-se obtido a 2-(3-fenil-1,2,3,4-

tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona (**175a**, 94%) e a 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona (**176d**, 72 %), respetivamente.



2-[(2,3-*trans*)-3-Fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona

RMN de ^1H (125,77 Mz; CDCl_3): δ = 3,11-3,22 (m; 6 H; H-1', 2', 3', 4'); 6,18 (s; 1 H; H-3); 7,48 (dt; J = 6,8; 1,5 Hz; 1 H; H-7); 8,24 (dd; J = 7,5; 2,0 Hz); 9,25 (s; 1H; *NH*) ppm.
 RMN de ^{13}C (75,47 Mz; DMSO-d_6): δ = 36,1; 40,0; 43,4; 44,4 (C-1', 2', 3', 4'); 107,9 (C-3); 117,9 (C-8); 122,8 (C-6); 124,6 (C-5); 126,0 (C-10, 6', 7'); 126,3 (C-4''); 127,4 (C-2'', 6''); 128,2 (C-3'', 5''); 128,4; 128,5 (C-5', 8'); 131,4 (C-7); 134,7; 135,6 (C-4a', 8a'); 140,0 (C-9); 143,6 (C-1''); 155,3 (C-2); 176,7 (C-4).
 RMN de ^{13}C (125,77 Mz; CDCl_3): 29,7-46,3 (C-1', 2', 3', 4'); 108,6 (C-3); 117,0 (C-8); 123,6 (C-6); 125,9 (C-5); 126,4; 126,6; 127,1; 127,2; 127,4; 128,5; 128,6; 128,9 (C-10, 5', 6', 7', 8', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 131,8 (C-7); 135,5 (C-4a', 8a'); 139,2 (C-9); 142,8 (C-1''); 154,4 (C-2) ppm.

4.12 Conclusões e perspectivas futuras

No âmbito da presente dissertação desenvolveram-se novas metodologias de síntese de novas quinolin-4(1*H*)-onas e estudou-se a sua transformação em acridonas, como proposto inicialmente nos objectivos deste trabalho.

Inicialmente, usando metodologias desenvolvidas no nosso grupo de investigação, foram sintetizadas as (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173a-d** e as (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163a-d** usadas como dienófilos nas reações de cicloadição de Diels-Alder estudadas neste trabalho.

Paralelamente, desenvolveu-se uma nova metodologia para a oxidação de 1,3-dihidrobenzo[*c*]tiofenos a 2,2-dióxidos de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos (sulfonas) **159** usando peróxido de hidrogénio como oxidante e complexos de metaloporfirinas como catalisadores. Fez-se a comparação entre as metodologias já descritas para esta transformação e a metodologia agora desenvolvida, sendo esta mais sustentável, a reação ocorre à temperatura ambiente e é eficiente dando origem às sulfonas pretendidas com rendimentos muito bons. Foram sintetizadas duas novas sulfonas, nomeadamente a 2,2-dióxido de 5-metil-1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **159d** e o ácido 2,2-dióxido de 1,3-dihidrobenzo[*c*]tiofeno-5-carboxílico **159f**. As sulfonas **159** foram usadas como precursores dos *o*-benzoquinodimetanos, dienos usados nas reações de Diels-Alder efetuadas.

No âmbito do estudo da reatividade de (*E*)-2-estiril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **163a-d** como dienófilos em reações de Diels-Alder, foi estabelecido um novo método de síntese de 2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **171a-d** que após desidrogenação deram origem a novas 2-(3-aryl-naftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **172a-d**. No estudo da reatividade de (*E*)-*N*-(2-acetilfenil)-3-arylacrilamidas **173a-d** como dienófilos, obtiveram-se dois novos cicloadutos, a *N*-(2-acetilfenil)-3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-carboxamida **174a** e a *N*-(2-acetilfenil)-3-(4-nitrofenil)naftalen-2-carboxamida **205d**. A ciclização destes cicloadutos em meio básico deu origem a duas novas quinolin-4(1*H*)-onas, a 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona **175a** e a 2-[3-(4-nitrofenil)naftalen-2-il]quinolin-4(1*H*)-ona **176d**. Deste modo foi possível sintetizar as quinolonas **175a** e **176d**, análogas aos derivados **171a** e **172d** mas não derivatizadas no átomo de azoto do núcleo da quinolin-4(1*H*)-ona, o que permite efetuar no

futuro a funcionalização desta posição de acordo com as aplicações que se pretendam dar a estes compostos.

Neste trabalho estudou-se ainda a fotociclização da 2-(3-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **171a** efetuando a reação num fotorreator. Desenvolveu-se assim um novo método de síntese de 15-metilbenzo[*a*]nafto[2,3-*c*]acridin-10(15*H*)-onas **177**, acridonas com uma estrutura aromática mais extensa e planar e com potenciais aplicações biológicas.

No futuro pretende-se otimizar algumas das reações estudadas nomeadamente as reações de desidrogenação e de fotociclização que embora tenham originado os compostos pretendidos, estes são obtidos, em alguns casos, com baixos rendimentos. Ao mesmo tempo pretende-se desenvolver métodos de desidrogenação e de fotociclização alternativos, nomeadamente recorrendo à utilização da radiação micro-ondas nestas reações.

Pretende-se ainda estudar de modo mais aprofundado as reações de Diels-Alder aqui apresentadas com os dienos substituídos, com intuito de perceber o efeito da presença desses substituintes na reatividade destes dienos e no resultado da reação de Diels-Alder. Além disso, estas reações permitirão a obtenção de novas 2-(3-aryl-naftalen-2-il)quinolin-4(1*H*)-onas e seus derivados *N*-metilados e de acridonas análogas a **177** mas substituídas em diferentes posições.

4.13 Bibliografia

- [1] Cava MP, Deana AA, Condensed cyclobutane aromatic compounds. VI. The pyrolysis of 1,3-dihydroisothianaphthene-2,2-dioxide: a new synthesis of benzocyclobutene, *J Am Chem Soc*, **1959**, 81, 4266-4268.
- [2] Sandulache A, Silva AMS, Cavaleiro JAS, New Benzo[*b*]xanthenes from Diels-Alder Reactions of Chromone-3-carboxaldehydes with *ortho*-Benzoquinodimethanes, *Monatsh Chem*, **2003**, 134, 551-563.
- [3] Da Silva G, Pires SMG, Silva VLM, Simões MMQ, Neves MGPMS, Rebelo SLH, Silva AMS, Cavaleiro JAS, A green and sustainable method for the oxidation of 1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophenes to sulfones using metalloporphyrin complexes, *Catal Commun*, **2014**, 56, 68-71.